

# Efectividad y seguridad de la terapia con plasma de donante convaleciente en el tratamiento de la COVID-19

Effectiveness and Safety of Convalescent  
Plasma Donor Therapy in the Treatment  
of COVID-19

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias  
ACIS, Avalia-t

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**



AXENCIA GALEGA  
DE COÑECIMENTO  
EN SAÚDE

# Efectividad y seguridad de la terapia con plasma de donante convaleciente en el tratamiento de la COVID-19

Effectiveness and Safety of Convalescent  
Plasma Donor Therapy in the Treatment  
of COVID-19

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias  
ACIS, Avalia-t

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**



AXENCIA GALEGA  
DE COÑECEMENTO  
EN SAÚDE

Regueira Castro, A.

Efectividad y seguridad de la terapia con plasma de donante convaleciente en el tratamiento de la COVID-19 / Alba Regueira Castro, ... [et al.] — Madrid: Ministerio de Sanidad; Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS, Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t; 2022.

1 archivo pdf; — (Informes, Estudios e Investigación)

NIPO: 133-23-019-X

Depósito Legal: C 2109-2022

1. Plasma de donante convaleciente. 2. COVID-19 3. Planes y Programas de Salud I. Triñanes Pego, Y. II. Faraldo Vallés, MJ. III. Mejuto Martí, T. IV. España. Ministerio de Sanidad. V. Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS.

El contenido del presente informe es responsabilidad exclusiva de la Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t, sin que la colaboración de los revisores externos presuponga por su parte la completa aceptación del mismo.

Este documento puede ser reproducido total o parcialmente, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Información dirigida a profesionales sanitarios.

Edición: 2022

Edita: Ministerio de Sanidad.

Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS;

Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t.

NIPO: 133-23-019-X

Depósito Legal: C 2109-2022

Contacto: Avalia\_t.Acis@sergas.es

Maquetación: Tórculo Comunicación Gráfica, S. A.

Este documento ha sido realizado por la Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t, de la Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS, en el marco de la financiación de la Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 28 de octubre de 2020 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 9 diciembre de 2020).

Para citar este informe:

Regueira Castro A, Triñanes Pego Y, Faraldo Vallés MJ, Mejuto Martí T. Efectividad y seguridad de la terapia con plasma de donante convaleciente en el tratamiento de la COVID-19. Madrid: Ministerio de Sanidad. Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS, Unidad de Asesoramiento Científico-técnico; Avalia-t; 2022.

# Índice

<b>Siglas y acrónimos</b>	7
<b>Lista de tablas</b>	8
<b>Resumen</b>	9
<b>Summary</b>	13
<b>Justificación</b>	17
<b>1. Introducción</b>	18
1.1. Descripción del problema de salud	18
1.2. Descripción y características técnicas de la tecnología a estudio	23
<b>2. Alcance y objetivo</b>	28
2.1. Objetivos principales	28
2.2. Objetivos secundarios	28
<b>3. Método</b>	29
3.1. Metodología de elaboración del informe	29
<b>4. Resultados</b>	34
4.1. Descripción de la evidencia disponible	34
4.2. Características de los estudios incluidos	50
4.3. Seguridad de la tecnología	59
4.4. Efectividad clínica de la tecnología	61
4.5. Estudios en marcha	63
<b>5. Consideraciones de implementación</b>	65
5.1. Aspectos organizativos	65
5.2. Aspectos éticos	68
<b>6. Discusión</b>	73
6.1. Discusión de la metodología	73
6.2. Discusión de los resultados de seguridad	74
6.3. Discusión de los resultados de efectividad	75
6.4. Discusión de los aspectos organizativos	77
6.5. Discusión de los aspectos éticos	78
<b>7. Conclusiones</b>	<b>80</b>

<b>Autoría</b>	81
<b>Referencias bibliográficas</b>	83
<b>Anexos</b>	92
Anexo A. Estrategias de búsqueda bibliográfica	92
Anexo B. Diagrama de flujo de selección de estudios para el dominio ético	97
Anexo C. Tabla resumen de hallazgos sobre efectividad y seguridad	98
Anexo D. Checklist para valorar la inclusión de aspectos éticos relacionados con el uso de la tecnología	101
Anexo E. Tablas de evidencia de los estudios incluidos en el dominio ético.	105
Anexo F. Estudios excluidos y motivos de exclusión	107

# Siglas y acrónimos

<b>ACD-A:</b>	Anticoagulante Citrato Dextrosa Fórmula A
<b>CIE-10:</b>	Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ª versión
<b>COVID-19:</b>	<i>coronavirus disease 2019</i> (enfermedad por coronavirus 2019)
<b>ECA:</b>	ensayo clínico aleatorizado
<b>ECMO:</b>	<i>Extracorporeal membrane oxygenation</i> (oxigenación por membrana extracorpórea)
<b>EMA:</b>	<i>European Medicines Agency</i> (Agencia Europea del Medicamento)
<b>EUnetHTA:</b>	<i>European Network for Health Technology Assessment</i> (Red Europea para la Evaluación de Tecnologías Sanitarias)
<b>FDA:</b>	<i>Food and Drug Administration</i> (Administración de Alimentos y Medicamentos)
<b>GRADE:</b>	<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>
<b>IDSA:</b>	Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas
<b>IRC:</b>	Insuficiencia Renal Crónica
<b>OMS:</b>	Organización Mundial de la Salud.
<b>PCR:</b>	Polymerase Chain Reaction (reacción en cadena de la polimerasa)
<b>RCR:</b>	<i>Rolling Collaborative Review</i>
<b>SARS-CoV-2:</b>	<i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i> (síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2)
<b>SDRA:</b>	Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo
<b>SNS:</b>	Sistema Nacional de Salud
<b>SpO<sub>2</sub>:</b>	Saturación arterial de oxígeno
<b>S-RBD:</b>	dominio de unión anti-receptor de la subunidad S1 (espícula)
<b>TACO:</b>	<i>Transfusion associated circulatory overload</i> (sobrecarga de volumen por transfusión)
<b>TRALI:</b>	<i>Transfusion related acute lung injury</i> (lesión pulmonar aguda producida por transfusión)
<b>UCI:</b>	Unidad de cuidados intensivos

# Lista de tablas

Tabla 1: Tratamientos farmacológicos recomendados para el manejo clínico de la COVID-19 según gravedad	22
Tabla 2: Pregunta PICOD	29
Tabla 3: Definiciones de las variables de resultado	31
Tabla 4: Clasificación de las variables según su importancia	32
Tabla 5: Puntuación otorgada por los evaluadores	32
Tabla 6: Características de los ensayos clínicos aleatorizados	35
Tabla 7: Riesgo de sesgos de los estudios valorados con el ROB	41
Tabla 8: Características de los estudios observacionales	43
Tabla 9: Características de la población, la intervención y del comparador	50
Tabla 10: Variables resultado incluidas en los ECA	53
Tabla 11: Características de la intervención y del comparador de los estudios observacionales	54
Tabla 12: Efectos adversos recogidos en los estudios observacionales	56
Tabla 13: Principales características de los estudios incluidos en el dominio ético	68



# Resumen

**Introducción:** la infección por SARS-CoV-2 causa una enfermedad aguda, principalmente respiratoria, que ha recibido el nombre genérico de COVID-19. El espectro clínico de esta enfermedad abarca desde infecciones subclínicas asintomáticas y/o leves a cuadros moderados (incluyendo casos de neumonía leve) o graves con insuficiencia respiratoria, fallo multiorgánico y/o shock. Se han desarrollado multitud de ensayos clínicos dirigidos a evaluar la efectividad y seguridad de diferentes tratamientos frente al SARS-CoV-2. Uno de los tratamientos estudiados es la administración a enfermos de COVID-19 de plasma procedente de donantes convalecientes de COVID-19 (plasma convaleciente). El plasma convaleciente ha sido usado como inmunoterapia pasiva en el pasado para prevenir o tratar infecciones, cuando no existían vacunas o tratamientos antimicrobianos.

El plasma procedente de pacientes recuperados de la COVID-19 contiene anticuerpos contra SARS-CoV-2 producidos por el sistema inmunitario de estos enfermos. Recolectando donaciones de plasma de estos pacientes recuperados y transfundiéndolo a pacientes enfermos podría conferirse un nivel de inmunidad pasiva. Esta inmunidad pasiva proporcionaría tiempo al sistema inmunitario para desarrollar su propia respuesta defensiva frente al SARS-CoV-2.

**Objetivos:** El objetivo principal de este informe es evaluar la efectividad y la seguridad del plasma de donante convaleciente en el tratamiento de la COVID-19. El objetivo secundario evaluar las principales consideraciones de implementación relacionadas con aspectos organizativos y éticos.

**Métodos:** La búsqueda preliminar localizó una *Rolling Collaborative Review* (RCR) de la colaboración europea en evaluación de tecnologías (*European Network for Health Technology Assessment*, EUnetHTA) cuya pregunta clínica coincidía con la planteada para este informe y, por lo tanto, se tomó como referencia para los dominios de efectividad y seguridad y para la identificación de investigaciones en marcha. La decisión sobre la adaptación de la RCR se realizó siguiendo la metodología planteada para la adaptación de informes en la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud (RedETS), basada en una herramienta desarrollada en el marco de la red europea. Una vez evaluada la relevancia, la fiabilidad de la información y la transferibilidad de la RCR, se adoptaron los dominios de efectividad y seguridad. Para dar respuesta a los dominios de descripción del problema de salud, características técnicas de la tecnología y el dominio organizativo se realizó un análisis descriptivo de la información recuperada a través de búsquedas de revisiones sistemáticas, guías de práctica clínica e informes de

evaluación de tecnologías sanitarias, además de la información obtenida a través de la colaboración experta (clínicos y un representante de pacientes, que participaron también en la revisión externa del informe). El dominio ético se desarrolló a partir de la información recuperada de una búsqueda específica, que se utilizó para contestar a las preguntas que consideraron relevantes.

**Resultados:** La RCR incluyó diez ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que comparan el tratamiento estándar más plasma de donante convaleciente con plasma fresco placebo, plasma fresco congelado placebo, solución salina o tratamiento estándar solo. En estos ensayos, no se encontraron diferencias significativas en el tiempo hasta la mejoría clínica, la mortalidad, la proporción de altas, o el tiempo desde la hospitalización hasta el alta entre los grupos, o la conversión al estado negativo de SARS-CoV-2 para pacientes hospitalizados con enfermedad moderada o grave. Uno de estos ensayos evaluó los resultados en pacientes con COVID-19 leve y 75 años o más, o 65 años o más con una condición de salud preexistente. El ensayo encontró que el plasma se asoció con una reducción en el desarrollo de la enfermedad respiratoria grave. Sin embargo, el estudio tenía un pequeño tamaño muestral y limitaciones metodológicas.

En cuanto a la seguridad, la RCR identificó 23 estudios observacionales prospectivos. Sin embargo, las inferencias que se pueden hacer a partir de ellos son limitadas, principalmente debido al alto riesgo de sesgo y a la ausencia de grupo de control. Los participantes tenían enfermedad grave o crítica o en riesgo de progresar a enfermedad grave o crítica. La mayoría de los estudios no informaron sobre eventos adversos graves, y en muchos de ellos la mortalidad fue el único evento adverso grave informado. Los eventos adversos notificados con más frecuencia fueron reacciones cutáneas menores, lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (TRALI), sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión (TACO), reacción alérgica a la transfusión grave y menor, fiebre relacionada con la transfusión y empeoramiento grave de los síntomas que sugieren una tormenta de citoquinas. En los estudios observacionales más amplios que informaron eventos adversos relacionados con la transfusión, las tasas oscilaron entre el 2% y menos del 1%. En todos los estudios, la muerte como evento adverso osciló entre el 0% y el 35%.

Se identificaron 108 ensayos clínicos en marcha. La mayor parte de los ensayos se encuentran en fase II (n=46) y fase III (n=16), 11 fueron descritos como en fase II/III, 6 en fase I/II y 2 en fase 0, 1 y 4 respectivamente. El resto no reportaron los datos sobre la fase en la que se encontraban o consideraron que no aplicaba esta información. La fecha estimada de finalización de estos proyectos se sitúa entre 2020 y 2023. Muchos de los

ensayos no han informado de los resultados a pesar de haber superado sus fechas aproximadas de finalización.

Desde el punto de vista organizativo es importante tener en cuenta que, aunque la infraestructura necesaria es la misma que para la donación de plasma estándar, sería necesario desarrollar protocolos que garanticen la seguridad y tengan en cuenta aspectos como la elegibilidad e idoneidad de los pacientes, así como la identificación y el reclutamiento de los donantes.

En cuanto a los aspectos éticos, debe garantizarse la autonomía tanto de los pacientes como de los donantes. También es necesario considerar la relación riesgo-beneficio para los posibles receptores, a fin de cumplir con los principios de beneficencia y no maleficencia. En cuanto al principio de justicia, en caso de considerarse su implementación, habría que tener en cuenta la reasignación de recursos necesaria y valorar los criterios de priorización.

**Discusión:** la aproximación de adaptación de la RCR de EUnetHTA seguida en el presente informe ha permitido analizar evidencia derivada de 10 ECA con una población total de 12.934 sujetos y 23 estudios observacionales. Uno de los estudios que más peso ha tenido en los análisis es el estudio multicéntrico RECOVERY realizado en Reino Unido en una gran muestra de pacientes hospitalizados (11.558 pacientes). Es importante destacar que este ensayo también garantizó el uso de plasma convaleciente de altos títulos de anticuerpos. El ensayo no encontró ningún efecto del plasma convaleciente sobre la mortalidad a los 28 días, la proporción de pacientes dados de alta y el inicio de la ventilación mecánica invasiva. En cuanto a los resultados de seguridad existe cierta incertidumbre debida a las limitaciones metodológicas de los estudios, si bien teniendo en cuenta los resultados de los estudios observacionales y ECA, parece que el riesgo de efectos adversos y efectos adversos graves es bajo. La evidencia científica analizada sugiere que el uso de plasma de donante convaleciente no disminuye la mortalidad en los pacientes hospitalizados con COVID-19, independientemente de que la enfermedad sea moderada o grave. Además, los estudios sugieren que el tratamiento no tiene efecto sobre el número de altas hospitalarias y no reduce el tiempo hospitalización general, ni en unidades de críticos. En cuanto a la progresión clínica de la enfermedad, el tratamiento con plasma tampoco parece suponer una mejoría. Todo ello, pese a que sí parece suponer una reducción en el tiempo de negativización en PCR del SARS CoV-2. Se encontró cierta evidencia, a partir de uno de los estudios analizados, de la reducción de la progresión a enfermedad severa en pacientes con enfermedad leve y edad mayor de 75 años o entre 65 y 75 años con comorbilidades, tratados con plasma de forma precoz. Sin embargo, estos resultados deben ser tomados con cautela ya que provienen de un estudio que contó con solo

160 participantes y con riesgo de sesgo, por lo que son necesarios nuevos ensayos que estudien el tratamiento de forma precoz en pacientes leves.

En cuanto a la seguridad de la tecnología existe cierta incertidumbre pese a que no parece existir un aumento del riesgo. Si bien el análisis de los ECA no sugiere un aumento de efectos adversos, no se pudo obtener resultados estadísticamente significativos sobre los efectos adversos graves que nos permitan hacer una valoración concluyente. La revisión de los estudios observacionales detectó los efectos adversos y efectos adversos graves esperables con cualquier otra terapia con uso de plasma, principalmente TACO, TRALI o reacciones alérgicas leves.

Los resultados obtenidos en el presente informe son coincidentes con las principales revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica, que con la evidencia existente recomienda el uso de plasma convaleciente solo en el contexto de investigación. Teniendo en cuenta el importante volumen de investigación en marcha podría ser interesante la evaluación de estos resultados, así como evaluar otras posibles formas de aplicar el tratamiento como su uso temprano.

### **Conclusiones:**

En conclusión, de acuerdo a la evidencia actual, pese a que no se han encontrado evidencias en contra de la seguridad de la tecnología, el plasma convaleciente no parece ser efectivo como tratamiento frente a la COVID-19, tal como indican las principales guías de manejo de tratamiento de pacientes con COVID-19. Sin embargo, podría ser de interés realizar una valoración más exhaustiva sobre el uso del plasma como tratamiento temprano en pacientes con enfermedad leve.

# Summary

**Introduction:** SARS-CoV-2 infection causes an acute, mainly respiratory illness, which has been given the generic name COVID-19. The clinical spectrum of this disease ranges from asymptomatic and/or mild subclinical infections to moderate (including mild pneumonia) or severe disease with respiratory failure, multi-organ failure and/or shock. A multitude of clinical trials have been conducted to evaluate the effectiveness and safety of different treatments for SARS-CoV-2. One of the treatments studied is the administration to COVID-19 patients of plasma from convalescent COVID-19 donors (convalescent plasma). Convalescent plasma has been used as passive immunotherapy in the past to prevent or treat infections in the absence of vaccines or antimicrobial treatments.

Plasma from recovered COVID-19 patients contains antibodies against SARS-CoV-2 produced by the immune system of these patients. Collecting plasma donations from these recovered patients and transfusing it to sick patients could confer a level of passive immunity. This passive immunity would provide time for the immune system to develop its own defensive response to SARS-CoV-2.

**Aims:** The primary objective of this report is to evaluate the effectiveness and safety of convalescent donor plasma in the treatment of COVID-19. The secondary objective is to assess the main implementation considerations related to organisational and ethical aspects.

**Methods:** The preliminary search located a Rolling Collaborative Review (RCR) of the European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) whose clinical question matched the one posed for this report and was therefore taken as a reference for the effectiveness and safety domains and for the identification of ongoing research. The decision on the adaptation of the RCR was made following the methodology proposed for the adaptation of reports in the Spanish Network of Agencies for the Evaluation of Health Technologies and Benefits of the National Health System (RedETS), based on a tool developed within the framework of the European network. Once the relevance, reliability of the information and transferability of the RCR had been assessed, the effectiveness and safety domains were adopted. To answer the domains of description of the health problem, technical characteristics of the technology and the organisational domain, a descriptive analysis of the information retrieved through searches of systematic reviews, clinical practice guidelines and health technology assessment reports was carried out, in addition to the information obtained through expert collaboration (clinicians and a patient representative, who

also participated in the external review of the report.) The ethical domain was developed on the basis of information retrieved from a specific search, which was used to answer the questions they found relevant.

**Results:** The RCR included ten randomised clinical trials (RCTs) comparing standard treatment plus convalescent donor plasma with fresh plasma placebo, fresh frozen plasma placebo, saline or standard treatment alone. In these trials, no significant differences were found in time to clinical improvement, mortality, proportion of discharges, or time from hospitalisation to discharge between groups, or conversion to SARS-CoV-2 negative status for hospitalised patients with moderate or severe disease. One of these trials evaluated outcomes in patients with mild COVID-19 and 75 years or older, or 65 years or older with a pre-existing health condition. The trial found that plasma was associated with a reduction in the development of severe respiratory disease. However, the study had a small sample size and methodological limitations.

In terms of safety, the RCR identified 23 prospective observational studies. However, the inferences that can be drawn from them are limited, mainly due to the high risk of bias and the absence of a control group. Participants had severe or critical illness or were at risk of progressing to severe or critical illness. Most studies did not report serious adverse events, and in many of them mortality was the only serious adverse event reported.. The most frequently reported adverse events were minor skin reactions, transfusion-related acute lung injury (TRALI), transfusion-associated circulatory overload (TACO), severe and minor allergic transfusion reaction, transfusion-related fever, and severe worsening of symptoms suggestive of cytokine storm. In the larger observational studies reporting transfusion-related adverse events, rates ranged from 2% to less than 1%. Across all studies, death as an adverse event ranged from 0% to 35%.

A total of 108 ongoing clinical trials were identified. Most of the trials are in phase II (n=46) and phase III (n=16), 11 were described as phase II/III, 6 in phase I/II and 2 in phase 0, 1 and 4 respectively. The remainder did not report phase data or considered this information not applicable. The estimated completion date of these projects is between 2020 and 2023. Many of the trials have not reported results despite having passed their estimated completion dates.

From an organisational point of view, it is important to bear in mind that, although the infrastructure required is the same as for standard plasma donation, protocols would need to be developed to ensure safety and take into account aspects such as patient eligibility and suitability, as well as donor identification and recruitment.

In terms of ethical aspects, the autonomy of both patients and donors must be guaranteed. It is also necessary to consider the risk-benefit ratio for potential recipients in order to comply with the principles of beneficence and non-maleficence. As for the principle of justice, if its implementation is considered, the necessary reallocation of resources should be taken into account and the criteria for prioritisation should be assessed.

**Discussion:** The EUnetHTA RCR adaptation approach followed in this report has allowed the analysis of evidence derived from 10 RCTs with a total population of 12,934 subjects and 23 observational studies. One of the studies with the greatest weight in the analyses is the multicentre RECOVERY study conducted in the United Kingdom in a large sample of hospitalised patients (11,558 patients). Importantly, this trial also warranted the use of highly titrated convalescent plasma. The trial found no effect of convalescent plasma on 28-day mortality, proportion of patients discharged and initiation of invasive mechanical ventilation. Regarding safety outcomes, there is some uncertainty due to methodological limitations of the studies, but based on the results of observational studies and RCTs, it appears that the risk of adverse effects and serious adverse effects is low. The scientific evidence reviewed suggests that the use of convalescent donor plasma does not reduce mortality in hospitalised patients with COVID-19, regardless of whether the disease is moderate or severe. Furthermore, studies suggest that the treatment has no effect on the number of hospital discharges and does not reduce the time spent in general hospitalisation or in critical care units. In terms of clinical disease progression, plasma treatment also does not seem to bring about an improvement. This is despite the fact that there does appear to be a reduction in the time to PCR-negative SARS CoV-2. Some evidence was found, from one of the studies analysed, of reduced progression to severe disease in patients with mild disease and age over 75 years or between 65 and 75 years with comorbidities, treated with plasma at an early stage. However, these results should be taken with caution as they come from a study with only 160 participants and with a risk of bias, and further trials are needed to study early treatment in patients with mild symptoms.

As regards the safety of the technology there is some uncertainty, although there does not appear to be an increased risk. While the analysis of the RCTs does not suggest an increase in adverse effects, we were unable to obtain statistically significant results on serious adverse effects that would allow us to make a conclusive assessment. The review of observational studies detected the adverse effects and serious adverse effects expected with any other plasma-based therapy, mainly TACO, TRALI or mild allergic reactions.

The results obtained in the present report are in line with the main systematic reviews and clinical practice guidelines, which with the existing

evidence recommend the use of convalescent plasma only in the context of research. Taking into account the significant amount of ongoing research, it could be interesting to evaluate these results, as well as to assess other possible ways of applying the treatment such as its early use.

**Conclusions:**

In conclusion, according to the current evidence, although no evidence has been found against the safety of the technology, convalescent plasma does not appear to be effective as a treatment for COVID-19, as indicated by the main management guidelines for the treatment of patients with COVID-19. However, a more comprehensive assessment of the use of plasma as an early treatment in patients with mild disease may be of interest.



# Justificación

El SARS-CoV-2 es un nuevo coronavirus que desde su aparición hasta marzo de 2021 había causado más de 113.5 millones de casos y 2,52 millones de muertes en todo el mundo (1). En ese período, en España, se notificaron 3.142.358 casos confirmados de COVID-19, de los que un 10.08% (316.845) han precisado hospitalización. Entre los hospitalizados, el 8.79% (27.858) ha ingresado en unidades de cuidados intensivos (UCI). La letalidad, entre los casos confirmados, es del 2.2% (2).

La infección por SARS-CoV-2 causa una enfermedad aguda, principalmente respiratoria que ha recibido el nombre genérico de COVID-19. El espectro clínico de esta enfermedad abarca desde infecciones subclínicas asintomáticas y/o leves a cuadros moderados (incluyendo casos de neumonía leve) o graves con insuficiencia respiratoria, fallo multiorgánico y/o shock (3).

Se han diseñado multitud de ensayos clínicos dirigidos a evaluar la efectividad y seguridad de diferentes tratamientos frente al SARS-CoV-2. Uno de los tratamientos estudiado es la administración a enfermos de COVID-19 de plasma procedente de donantes convalecientes de COVID-19 (plasma convaleciente). El plasma convaleciente ha sido usado como inmunoterapia pasiva para prevenir o tratar infecciones, principalmente cuando no existían vacunas o tratamientos antimicrobianos eficaces (4).

El plasma procedente de pacientes recuperados de la COVID-19 contiene anticuerpos contra SARS-CoV-2 producidos por el sistema inmunitario de estos enfermos. Recolectando donaciones de plasma convaleciente de pacientes COVID-19 recuperados y transfundiéndolos a otros podría conferirse un nivel de inmunidad pasiva. Esta inmunidad transferida podría proporcionar tiempo al sistema inmunitario del receptor de la transfusión para desarrollar su propia respuesta defensiva frente al SARS-CoV-2 (5).

La incertidumbre sobre la efectividad y seguridad de estos tratamientos ha llevado a algunas sociedades científicas, como la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA), a recomendar la administración de plasma convaleciente solo a pacientes hospitalizados y en el contexto de ensayos clínicos (4). El beneficio real de las transfusiones, los eventos adversos asociados a ellas, así como cuestiones sobre el procedimiento (momento del curso clínico en el que realizar la transfusión o la titulación óptima de IgG ELISA del concentrado) son algunas de las áreas donde existiría mayor incertidumbre (4, 5).

Este informe surge, a petición del Ministerio de Sanidad, en el proceso de identificación y priorización de necesidades de evaluación que se lleva a cabo para conformar el Plan de Trabajo Anual de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS.

# 1. Introducción

## 1.1. Descripción del problema de salud

### 1.1.1. Problema de salud diana

#### **¿Cuál es la enfermedad o problema de salud objetivo del estudio?**

La COVID-19 es una enfermedad causada por un virus de la familia Coronaviridae denominado SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*). Los primeros casos fueron detectados en diciembre de 2019 en Wuhan (China) y en marzo de 2020 la infección por SARS-CoV2 fue declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (6).

Los coronavirus son un grupo de virus que pueden infectar a seres humanos y animales y que causan infecciones respiratorias de diferente gravedad en humanos. Se trata de virus de ARN de cadena positiva que se pueden dividir en 4 subgrupos: alfa, beta, gamma y delta. de los cuales alfa y beta pueden infectar a humanos. En 2002 y 2012, surgieron dos nuevos coronavirus que afectaban al ser humano (HCoV): el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV), que se expandió rápidamente causando 8096 casos en 27 países, y el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS), con una mortalidad del 36% y que permanece en la península arábiga (7).

El SARS-CoV-2 se ha clasificado dentro del género de betacoronavirus. Para entrar dentro de las células del organismo, el genoma del virus codifica la proteína S (espícula) a través de la cual se une al receptor ACE2 de la célula (8, 9). El virus penetra en las células del tracto respiratorio, desde donde se replica y migra a las células epiteliales alveolares de los pulmones. La rápida replicación puede ocasionar una fuerte respuesta inmunitaria, una tormenta de citoquinas que puede causar síndrome de dificultad respiratoria aguda e insuficiencia respiratoria, principal causa de muerte por COVID-19 (9).

Para la codificación de las infecciones por COVID-19 la OMS estableció un código de emergencia U07.1, siendo implementado por el ICD de forma excepcional en abril de 2020 y en España el 1 de julio de 2020 (10).

#### **¿Cuáles son los síntomas y carga de la enfermedad para el paciente?**

La presentación clínica de la COVID-19 varía desde individuos asintomáticos hasta individuos neumonía grave o síndrome de *distress* respiratorio. La edad

y las comorbilidades influyen en el grado de gravedad de la enfermedad. Se han definido diferentes cuadros clínicos en función de la gravedad:

- Asintomático: individuos con infección confirmada de SARS-CoV-2 pero sin signos o síntomas de enfermedad.
- Enfermedad leve: individuos con síntomas o signos de COVID-19, pero sin evidencia de neumonía o hipoxia.
- Enfermedad moderada: individuos con evidencia de enfermedad de las vías respiratorias, pero con una saturación (SpO<sub>2</sub>) mayor o igual del 90%.
- Enfermedad grave: pacientes con clínica de neumonía y SpO<sub>2</sub> menor del 90%, dificultad respiratoria severa o frecuencia respiratoria >30 respiraciones/minuto.
- Enfermedad crítica: pacientes con síndrome de *distress* respiratorio agudo (SDRA), sepsis, shock séptico u otras condiciones que requieran terapias para el mantenimiento de la vida como ventilación mecánica o tratamiento vasopresor (6).

Estos criterios varían ligeramente entre las diferentes guías. El criterio para considerar enfermedad grave de acuerdo a la guía del NIH es mantener una frecuencia respiratoria >30 respiraciones/minuto, SpO<sub>2</sub><94% y SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 300 mmHg y/o >50% de infiltrados pulmonares en un plazo de 24 a 48 horas (11). Mientras que en la guía de IDSA consideran como enfermedad grave aquellos con SpO<sub>2</sub><94%, incluyendo aquellos con oxígeno suplementario (4).

Los síntomas más frecuentemente observados son fiebre (83-99%), tos (59-82%), fatiga (44-70%), anorexia (40-84%), disnea (31-40%), mialgias (11-35%). Además, también se han observado otros síntomas como dolor de garganta, congestión nasal, cefalea, diarrea, náuseas, vómitos, anosmia o ageusia. Adicionalmente también se ha informado de síntomas neurológicos como mareos, debilidad, agitación, convulsiones o síntomas sugestivos de accidente cerebrovasculares como pérdida de sensibilidad o problemas con el habla o la visión (6).

El tiempo promedio de incubación del virus es de 5-7 días, aunque puede llegar a 14 días. La infección se inicia en el tracto respiratorio superior y progresa a regiones bajas del pulmón en casos severos. El SARS-CoV-2 infecta células que contienen la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) como macrófagos, microglía, neuronas, células endoteliales y epiteliales. La infección viral provoca la liberación de agentes proinflamatorios que puede ocasionar una tormenta de citoquinas, causando vasodilatación, permeabilidad capilar e hipoxemia que conducen a un fallo multiorgánico (6).

Se ha observado afectación a nivel del sistema nervioso central, sanguíneo con complicaciones trombóticas (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, tromboembolismos arterial o venoso, coagulación intravascular diseminada), cardíaco (infarto de miocardio y complicaciones de enfermedad coronaria), tracto gastrointestinal, hígado y riñón (12).

En una proporción elevada de pacientes se han observado síntomas persistentes de COVID-19 tras la fase aguda de la enfermedad (13-15). El síndrome post-COVID-19 incluye síntomas persistentes que pueden estar relacionados con la inflamación, daño orgánico, efectos inespecíficos de la hospitalización, aislamiento social o el impacto en condiciones preexistentes (13). Entre los síntomas más frecuentemente observados se encuentran la disnea y fatiga (13-15); aunque también se han descrito síntomas neurológicos relevantes como pérdida de memoria, cefalea o deterioro cognitivo (13).

### **¿Cuáles son las consecuencias /cargas de la enfermedad para la sociedad?**

Hasta marzo de 2021 se registraron más de 113,5 millones de casos y 2,52 millones de muertes en todo el mundo (1). En el mismo período, en España, se notificaron 3.142.358 casos confirmados de COVID-19 con una letalidad, entre los casos confirmados, del 2.2% (2).

La pandemia por COVID-19 ha provocado un colapso económico y sanitario en todo el mundo. En España, según datos de marzo de 2021, el 10.08% (316.845) de los enfermos habían precisado hospitalización y, entre ellos, el 8.79% (27.858) ha precisado ingresar en unidades de cuidados intensivos (2).

Todavía no podemos determinar las consecuencias sobre la calidad de vida que supondrá el SARS-CoV-2 a largo plazo. Sin embargo, estudios realizados sobre las consecuencias a largo plazo de personas que padecieron SARS o MERS, revelan un deterioro en la función pulmonar con una capacidad alterada en la difusión de monóxido de carbono (DLCO) y una reducción en la capacidad de ejercicio en una distancia de caminata de seis minutos (6MWD), además de otras alteraciones como depresión o estrés post-traumático (16, 17). Cabe destacar que en uno de los estudios realizados sobre pacientes que padecieron SARS, tras dos años no se habían reincorporado al trabajo un 26,9% de aquellos que además eran trabajadores sanitarios y un 7.1% de aquellos que no lo eran (16).

En cuanto a la infección provocada por el SARS-CoV-2, cómo se ha comentado en el apartado anterior se ha descrito la existencia del denominado síndrome post-COVID-19. Se ha descrito la presencia de fibrosis y trombosis microvascular en los pulmones. La afectación pulmonar grave podría aumentar la posibilidad de progresión a enfermedad pulmonar

crónica y provocar complicaciones a largo plazo. Asimismo, el daño provocado a nivel del sistema nervioso central por la infección por SARS-CoV-2 puede generar problemas que afectan a la calidad de vida de los supervivientes, como pérdidas de memoria o daño en el sistema nervioso periférico. A nivel cardíaco se ha observado pérdida en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y afectación pericárdica (18). Además, se ha observado un aumento de la prevalencia de depresión entre los pacientes que han pasado COVID-19 (19).

### 1.1.2. Manejo actual del problema de salud

#### **Actualmente, ¿cuál es el manejo diagnóstico y terapéutico del problema de salud?**

Se considera caso sospechoso de COVID-19 cualquier persona que curse con clínica de tos, fiebre, sensación de falta de aire o aparición repentina de anosmia, ageusia o disgeusia. Además, otra sintomatología menos específica como diarrea, dolor muscular, cefalea, escalofríos o astenia debe ser tenida en cuenta. Se considera caso probable aquella persona con infección respiratoria aguda grave con cuadro clínico y radiológico compatible con COVID-19 y resultados de PDIA negativos, o casos sospechosos con PDIA no concluyente o cualquier persona que cumpla con los criterios clínicos con un vínculo epidemiológico (20, 21).

Se define como confirmatorio de enfermedad por SARS-CoV-2 la detección de ARN de SARS-CoV-2 en una muestra clínica mediante PCR (20-22). Son mejores las muestras tomadas por exudado nasofaríngeo que en la garganta y aquellas de vías respiratorias bajas que altas (22). Para el diagnóstico de enfermedad también se consideran confirmativos los test rápidos de antígenos, excepto en el caso de cribados poblacionales en personas asintomáticas y entornos de baja prevalencia de enfermedad (21).

El tratamiento recomendado para la infección por SARS-CoV-2 depende de la gravedad de la enfermedad (4, 6, 23). En la tabla 1 se muestran las opciones de tratamientos específicos recomendadas según el nivel de gravedad. Se ha utilizado la clasificación de niveles de gravedad propuestos por la OMS para indicar los tratamientos que han demostrado beneficios.

**Tabla 1: Tratamientos farmacológicos recomendados para el manejo clínico de la COVID-19 según gravedad**

Gravedad	Tratamiento
COVID-19 No Grave (ausencia de signos de enfermedad grave o crítica)	En pacientes con factores de riesgo de progresión a enfermedad grave, hospitalización o muerte): Remdesivir (3 días, iv), Nirmatrelvir/Ritonavitr (5 días, oral) Molnupiravir (5 días, oral)
Grave (saturación de oxígeno < 90%; signos de neumonía; signos de distrés respiratorio grave)	Corticoesteroides Bloqueadores de los receptores de IL-6: Tocilizumab or sarilumab. Si existe enfermedad progresiva con marcadores de inflamación elevados; o Baricitinib, si existen marcadores de inflamación elevados Remdesivir (5 días).
Covid-19 Crítico (requiere tratamiento de soporte vital; síndrome de distrés respiratorio agudo; sepsis; shock séptico)	Costicoesteroides Bloqueadores de los receptores de IL-6: Tocilizumab or sarilumab. Si existe enfermedad progresiva con marcadores de inflamación elevados; o Baricitinib, si existen marcadores de inflamación elevados.

Fuente: elaboración propia a partir de varias fuentes (4, 23-25).

Sobre el tratamiento con corticoides sistémicos existe una fuerte recomendación sobre el uso de dexametasona (u otros agentes similares) en pacientes adultos con COVID-19 que requieren oxígeno (incluidos pacientes en ventilación invasiva) (4, 23-25).

Sobre el uso de remdesivir, las guías recomiendan su uso en pacientes hospitalizados graves que requieren oxígeno suplementario, pero no lo recomiendan en pacientes críticos con necesidad de oxígeno a alto flujo, ventilación no invasiva, ECMO (*Extracorporeal membrane oxygenation*) o ventilación invasiva. También se recomienda el uso de redemsivir en pacientes no graves que presenten factores de riesgo para la hospitalización (4, 23-25).

### ¿Cuál es la población diana?

La población diana para recibir el tratamiento a estudio serán aquellas personas con infección confirmada por COVID-19 con criterio de gravedad moderado, grave o crítico. Se define como caso confirmado de SARS-Cov-2 aquellos con detección de ácidos nucleicos o antígenos de SARS-CoV-2 en una muestra clínica (20).

Existen diferentes factores de riesgo que podrían influir en la gravedad de la enfermedad como la edad (mayores de 60 años, con incremento de

riesgo a medida que aumenta la edad), diabetes, hipertensión, enfermedad cardíaca, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad cerebrovascular, demencia, desórdenes mentales, inmunodepresión, insuficiencia renal crónica, obesidad, cáncer, ser fumador y, el embarazo bajo ciertas condiciones como la edad materna elevada, índice de masa corporal (IMC) alto, condiciones crónicas, diabetes gestacional o preeclampsia (6).

### **¿Cuántos pacientes constituyen la población diana?**

Hasta marzo de 2021, el SARS-CoV-2 había causado más de 113.5 millones de casos y 2.52 millones de muertes en todo el mundo (1). En el mismo período, en España se notificaron 3.142.358 casos confirmados de COVID-19, de los que un 10.08% (316.845) han precisado hospitalización. Entre los hospitalizados, el 8.79% (27.858) ha ingresado en unidades de cuidados intensivos (UCI) (2).

## 1.2. Descripción y características técnicas de la tecnología a estudio

### 1.2.1. Características de la tecnología

#### **¿En qué consiste la tecnología y sus comparadores?**

El plasma de pacientes recientemente recuperados de COVID-19 contiene anticuerpos que pueden conferir inmunidad pasiva si se transfiere a personas infectadas por SARS-CoV-2 (4). Esto podría proporcionar tiempo al sistema inmunitario del receptor de la transfusión para desarrollar su propia respuesta defensiva frente al SARS-CoV-2 (5).

Existe variabilidad entre los diferentes estudios en cuanto a la cantidad de dosis administrada, el tiempo desde el inicio de síntomas hasta la transfusión o la titulación de anticuerpos del donante (26). Estas cuestiones podrían ser relevantes, dado que podrían afectar a la efectividad de la intervención (27).

De acuerdo a las recomendaciones del Ministerio de Sanidad respecto a la donación de plasma convaleciente en pacientes COVID-19, además de los criterios estándar para la donación de plasma o sangre, los donantes deberán tener un diagnóstico previo de COVID-19 documentado mediante prueba de laboratorio o, de no haber realizado ninguna prueba, haber presentado una clínica sugestiva de COVID-19. Además, tendrá que haber pasado un mínimo de 14 días desde la recuperación total, desde la obtención de una prueba de laboratorio que indique ausencia de ARN viral o, en el caso de personas que hayan pasado la enfermedad de forma asintomática, 14 días

desde la obtención de la primera PCR positiva (29). A su vez, la Comisión Europea establece en su guía de plasma convaleciente 14 días desde la recuperación total (28, 29).

Los donantes idealmente deberán ser reclutados de registros nacionales o regionales de pacientes que han pasado COVID-19 y se han recuperado, aunque también podrán ser reclutados de organismos de salud pública o hospitales o mediante estrategias de reclutamiento de donantes como llamadas o redes sociales. Además, no podrán tener antecedentes de transfusión y, de ser mujeres y haber pasado por alguna gestación, deberán presentar anticuerpos HLA negativos. Por último, deberán documentar la presencia de anticuerpos IgG contra SARS Cov2, la FDA propone un umbral de 1:160 aunque los títulos de anticuerpos varían según el ensayo (28, 29).

La donación de plasma se realizará por el procedimiento de plasmaféresis (separación del plasma de la sangre mediante centrifugación devolviendo al donante el resto de los componentes sanguíneos) y cuando esta no sea posible, el plasma se podrá obtener a través de la donación de sangre total. Para la plasmaféresis se utiliza un separador celular y un equipo estéril de un solo uso que se conecta a una vena periférica del donante a través de la cual se extrae sangre en pequeñas cantidades, separa el plasma y el resto de la sangre será devuelta al donante por la misma vía de extracción. Como anticoagulante se utilizará ACD-A o similar. Estos ciclos de extracción-separación-retorno se repetirán varias veces hasta obtener la unidad de plasma (que no superará el 15% de la volemia del donante) y su n.º depende del volumen total de plasma que se va a recolectar y de características del donante como son peso, altura y hematocrito. La duración del procedimiento es variable en función de los parámetros anteriores (entre 35-70 minutos). El plasma obtenido se subdividirá en 2-3 unidades antes de su congelación. La donación se realizará en centros autorizados para ello, según se especifica en el RD.1088/2005 (28-32).

En cuanto a los comparadores, dado que no existe un *gold standard* para el tratamiento de la COVID-19, cualquiera podría ser aceptable (otro tratamiento activo, placebo o cuidados estándar) (5). En la literatura estudiada se ha utilizado como comparador el tratamiento estándar disponible, unido o no, a un placebo de solución salina o plasma fresco congelado que fuese recogido antes de la emergencia de SARS Cov2 para evitar cualquier posibilidad de transfundir plasma de donante convaleciente al grupo control (33).



## ¿Cuál es la fase de desarrollo de la tecnología?

El uso de plasma de donante convaleciente se remonta a hace más de 100 años, existen registros de su uso durante la pandemia por gripe española a principios del siglo XX (34). Desde entonces ha sido usada en enfermedades virales en las que no existe una vacuna o tratamiento eficaz como Ébola, SARS o MERS (4). Sin embargo, existe incertidumbre con respecto a si la intervención reduce la mortalidad (35). Algún estudio también ha señalado que el plasma podría reducir la estancia en UCI, lo que podría ser un resultado interesante ya que podría ayudar a reducir la presión en el sistema sanitario (36).

En la actualidad existe un número considerable de ensayos en marcha investigando la efectividad y seguridad de esta tecnología frente al SARS-CoV-2.

## ¿Cuáles son los beneficios y riesgos declarados anticipados?

Una revisión sistemática de 2015 sobre el uso de plasma de donante convaleciente sugiere una reducción de la mortalidad en pacientes con enfermedad respiratoria grave infectados por SARS-CoV y en pacientes infectados con diferentes tipos de virus Influenza A, si bien los estudios incluidos tenían una baja calidad y un alto riesgo de sesgos (36).

Algunos estudios recientes de pacientes con SARS-CoV-2 han mostrado resultados prometedores respecto al tratamiento con plasma, observándose una mejoría clínica y radiológica en los pacientes tratados. Sin embargo, debido a su bajo tamaño muestral, estos resultados deben ser tomados con precaución (37, 38).

Aunque el plasma de donante convaleciente es considerado generalmente una intervención segura, existe la posibilidad de aparición de eventos adversos que es necesario considerar (39). Entre los posibles riesgos se encuentran aquellos relacionados con la transfusión de productos sanguíneos, como podría ser la infección por otro patógeno, la reacción alérgica a algún componente del suero o, dado que mayoritariamente se administraría a personas con enfermedad pulmonar, lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (TRALI). Además, también existe el riesgo teórico de una amplificación de la infección dependiente de anticuerpos (*antibody-dependent enhancement*, ADE) o que la administración de anticuerpos atenúe la respuesta inmunitaria, dejando vulnerables a los pacientes ante una posible reinfección (27).

## 1.2.2. Regulación: licencias y autorizaciones

### ¿Cuál es el estado regulatorio de la tecnología?

Actualmente, la terapia con plasma de donante convaleciente para el tratamiento de la COVID-19, no ha sido aprobada por la Agencia Europea del Medicamento (EMA). La Comisión Europea publicó una guía y la Sociedad Italiana de Hemaféresis y Manipulación Celular un informe sobre el uso del plasma en la COVID-19. En EEUU, la FDA (*Food and Drugs Administration*) emitió, en marzo de 2020, un permiso de emergencia para un nuevo medicamento en investigación (eIND) y, en agosto de 2020, una autorización de uso de emergencia (EUA) en el que afirman que se necesitan más ensayos controlados aleatorizados para valorar la eficacia y definir la población y los atributos del tratamiento adecuados (5).

En España el tratamiento con plasma de donante convaleciente para pacientes con COVID-19 se está empleando en el contexto de estudios de investigación. Para ser candidatos a participar en estos estudios de investigación, los pacientes deberán cumplir los criterios de inclusión de cada ensayo en concreto.

## 1.2.2. Utilización

### ¿Cuál es nivel de utilización de la tecnología?

Actualmente el uso del plasma de donante convaleciente en pacientes con SARS-CoV-2 está restringido a ensayos clínicos en el SNS.

## 1.2.3. Requerimientos de la técnica

### ¿Quién administra y en qué contexto y nivel de la práctica clínica se utiliza la nueva tecnología?

En la actualidad la intervención se realiza en el contexto de investigación clínica dentro de la atención especializada. Tanto la extracción del plasma como su almacenamiento se realiza en centros de transfusión autorizados a tal efecto.

### ¿Qué tipo de instalaciones especiales y suministros son necesarios para el uso de la tecnología?

La donación se hará por plasmaféresis, aunque sino fuera posible podría hacerse a través de la donación de sangre total. La extracción se realizará

en los centros de transfusión sanguínea que hayan sido autorizados a tal efecto por la autoridad sanitaria competente. Se realizará una titulación de anticuerpos en el plasma donado (28, 29).

En donaciones de aféresis se usará como anticoagulante ACD-A (Anticoagulante Citrato Dextrosa Fórmula A) o similar. En el caso de realizar más de dos donaciones a la semana, es necesario realizar determinación de proteínas al donante. Una vez extraído el plasma se congelará y se mantendrá almacenado en equipos específicos separado de otras unidades plasmáticas de uso transfusional. En cuanto al transporte será necesario hacerlo de forma que se mantenga la congelación, una vez descongelado se puede mantener hasta 24 horas a una temperatura entre 2 y 6°C (28).

Se debe mantener una trazabilidad entre donantes y receptores, que se realizará según las normas establecidas RD 1088/2005 y una identificación del uso terapéutico y exclusivo de producto. Los centros de transfusión distribuirán el plasma a los hospitales participantes que a su vez deberán proporcionar información general sobre las características del paciente transfundido, los días que transcurrieron desde el inicio de síntomas hasta la transfusión, si se administraron otros tratamientos, la duración de la hospitalización y la clínica y parámetros de laboratorio siguiendo la escala de progresión de la enfermedad de la OMS antes de la enfermedad, a los 5 días de la transfusión y al alta. Además, también se deberá de recoger el número, volumen y título de anticuerpos de la transfusión y si se ha producido cualquier tipo de reacción adversa. Estos datos una vez codificados por los centros de transfusión se enviarán a una base de datos que desarrollará la Unidad de Hemovigilancia del Ministerio de Sanidad y este, a su vez, enviará al registro europeo coordinado (European Blood Alliance, EBA) (28, 29).

#### 1.2.4. Financiación de la tecnología

##### **¿Cuál es el nivel de cobertura de la tecnología?**

En el momento actual el tratamiento de plasma convaleciente se aplica en el contexto de estudios de investigación.

## 2. Alcance y objetivo

### 2.1. Objetivos principales

Evaluar la efectividad y la seguridad del plasma de donante convaleciente en el tratamiento de la COVID-19.

### 2.2. Objetivos secundarios

Evaluar las principales consideraciones de implementación relacionadas con aspectos organizativos y éticos.

## 3. Método

### 3.1. Metodología de elaboración del informe

#### 3.1.1. Pregunta clínica y alcance

Para dar respuesta al objetivo principal, acerca de efectividad y seguridad del plasma de donante convaleciente, planteados en el presente informe se ha definido la siguiente pregunta de investigación o PICOD (Población/Intervención/Comparación/Resultados/Diseño de estudios) (tabla 2).

<b>Tabla 2: Pregunta PICOD</b>	
<b>Descripción PICOD</b>	<b>Alcance</b>
<b>Población</b>	Casos confirmados de infección por SARS-CoV-2.
<b>Intervención</b>	Tratamiento con plasma convaleciente.
<b>Comparación</b>	Cualquier otro tratamiento dirigido a la COVID-19, placebo o medidas de tratamiento o soporte estándar.
<b>Resultados</b>	<u>Eficacia/efectividad</u> : Mortalidad (supervivencia a corto y largo plazo). Otros resultados: calidad de vida (a corto y largo plazo), duración de la ventilación mecánica, tasa de ingreso en UCI, tiempo en UCI, duración de la estancia hospitalaria. <u>Seguridad</u> : complicaciones o efectos adversos de la intervención (muerte, eventos adversos graves, eventos adversos leves, eventos adversos de especial interés y frecuencia de eventos adversos).
<b>Diseño de estudios</b>	Efectividad/Eficacia: ensayos clínicos aleatorizados y controlados. Seguridad: estudios observacionales.

Como objetivo secundario se responderá al impacto organizativo y ético de la tecnología.

#### 3.1.2. Planteamiento metodológico del informe

En la búsqueda preliminar se localizó una Rolling Collaborative Review (RCR) de la colaboración europea en evaluación de tecnologías EUnetHTA (ID: RCR01) (40) cuya PICOD coincidía con la planteada para este informe y, por lo tanto, se tomó como referencia para los dominios de efectividad y seguridad y para la identificación de investigación en marcha. Para tomar la decisión sobre la adaptación se siguió la metodología planteada para la adaptación de informes en la RedETS (41), basada en una herramienta desarrollada en el marco de la red europea. Una vez evaluada la relevancia,

la fiabilidad de la información y la transferabilidad se decidió adoptar los dominios de efectividad y seguridad (con la evidencia hasta el fin de la RCR, 18/05/2021).

Para dar respuesta a los dominios de descripción del problema de salud y descripción y características técnicas de la tecnología se realizó un análisis descriptivo de la información recuperada a través de búsquedas de revisiones sistemáticas, guías de práctica clínica e informes de evaluación de tecnologías sanitarias, además de la información obtenida a través de la colaboración experta (clínicos que participaron también en la revisión externa del informe).

Para dar respuesta a los objetivos secundarios planteados en el informe relacionados con los aspectos organizativos y éticos, se siguió la siguiente metodología:

- Aspectos de organizativos: Se realizó un análisis descriptivo de la información recuperada para valorar si la introducción de la tecnología podría requerir cambios relevantes en la organización y prestación de servicios. Además, se contó con la información aportada por la información obtenida a través de la colaboración experta.
- Aspectos éticos: Se utilizó el marco teórico del dominio ético del HTA Core Model de EUnetHTA para decidir qué aspectos éticos se podrían ver afectados por la implementación de la tecnología evaluada (42). En el anexo E se encuentran las preguntas a responder del marco utilizado y la selección realizada por las autoras.

El análisis realizado es de tipo principialista y se han tenido en cuenta los estudios recuperados en una búsqueda específica para este dominio y la evidencia considerada sobre la condición clínica y la efectividad y seguridad de la tecnología.

### 3.1.3. Estrategia de búsqueda bibliográfica

#### Bases de datos consultadas

Como se ha mencionado anteriormente, para el dominio de seguridad y efectividad se utilizaron los estudios seleccionados por la RCR, con referencias hasta mayo de 2021. La búsqueda y selección de estudios de este proyecto fue realizada en el contexto de un metanálisis en red. Las bases de datos empleadas fueron Pubmed, Medline y Embase. También se consultó en bases de datos de preprints (medRxiv Health Sciences, bioRxiv Biology) y de estudios en marcha (Cochrane COVID-19 Study Registry, Clinical Trials.gov, ISRCTN, EU Clinical Trials Register).

Para los objetivos secundarios se realizó una búsqueda en junio de 2021 en bases de datos biomédicas (Pubmed, Embase, Cochrane y WOS), y de repositorios de guías de práctica clínica e informes de evaluación (Guidelines International Network, GIN; International Network of Agencies for Health Technology Assessment, INAHTA). Las estrategias de búsqueda se detallan en el anexo A.

### 3.1.4. Síntesis de la evidencia y valoración de la evidencia

En la síntesis de la evidencia se han tenido en cuenta las variables de resultado que se presentan en la siguiente tabla (tabla 3).

<b>Tabla 3: Definiciones de las variables de resultado</b>	
<b>Mortalidad por todas las causas</b>	Defunciones registradas, debido a cualquier causa durante el periodo de seguimiento del estudio.
<b>Duración de la estancia hospitalaria</b>	Total de días de estancia hospitalaria.
<b>Aclaramiento</b>	Negativización de la PCR inicial positiva a SARS CoV2.
<b>Progresión clínica</b>	Progresión clínica según la escala de la OMS u otra escala de valoración de la progresión individual de cada estudio.
<b>Hospitalización y admisión en UCI</b>	Ingresos y hospitalización en Unidad de Cuidados Intensivos.
<b>Duración de la ventilación mecánica</b>	Días con ventilación mecánica.
<b>Calidad de vida</b>	Calidad de vida medida con alguna escala validada (por ejemplo: SF-36, <i>European Qol-5 dimensional questionnaire</i> ).
<b>Eventos adversos</b>	Número de pacientes con eventos adversos.
<b>Eventos adversos graves</b>	Número de pacientes con eventos adversos graves.
<b>Abandonos debido a eventos adversos</b>	Bajas en el estudio debido a la presencia de reacciones adversas.
<b>Eventos adversos más frecuentes</b>	Tipo de eventos más frecuentes.
<b>Eventos adversos graves más frecuentes</b>	Tipo de eventos adversos graves más frecuente.
<b>Eventos adversos de especial interés</b>	Efectos adversos con posible relación con la transfusión (por ejemplo: TACO- <i>Transfusion associated circulatory overload</i> , TRALI- <i>Transfusion related acute lung injury</i> , urticaria, fiebre).

En la clasificación de estas variables según su relevancia clínica participaron 3 profesionales y 1 representante de pacientes, empleando una escala del 1-9 de acuerdo con la importancia para los pacientes (1: menor importancia y 9: máxima importancia) (tabla 4).

**Tabla 4: Clasificación de las variables según su importancia**

Puntuación otorgada	Importancia de la variable	Clasificación
1-3	No relevante en la toma de decisiones, de menor importancia para los pacientes.	No importante
4-6	Relevante pero no decisiva para la toma de decisiones.	Importante
7-9	Decisiva para la toma de decisiones.	Crítica

De las 13 variables, 8 fueron consideradas críticas para la toma de decisiones (mortalidad por todas las causas, progresión clínica, hospitalización y admisión en UCI; duración de la ventilación mecánica, eventos adversos graves, abandono debido a eventos adversos, eventos adversos graves más frecuentes y eventos adversos de especial interés) y las otras 5 fueron clasificadas importantes (duración de la estancia hospitalaria, aclaramiento, calidad de vida, eventos adversos, eventos adversos más frecuentes). Ninguna de las variables seleccionadas fue clasificada como no importante por lo que todas fueron consideradas. En la tabla 5 se muestran las puntuaciones otorgadas por los evaluadores y el nivel de relevancia alcanzado por cada variable.

**Tabla 5: Puntuación otorgada por los evaluadores**

Variable	Rangos			Mediana	Clasificación
	1-3	4-6	7-9		
<b>Mortalidad por todas las causas</b>	0	2	2	7.5	Crítica
<b>Duración de la estancia hospitalaria</b>	1	2	1	6	Importante
<b>Aclaramiento</b>	2	1	1	4	Importante
<b>Progresión clínica</b>	0	1	3	8	Crítica
<b>Hospitalización y admisión en UCI</b>	0	1	3	8	Crítica
<b>Duración de la ventilación mecánica</b>	0	2	2	7.5	Crítica
<b>Calidad de vida</b>	0	3	1	6	Importante
<b>Eventos adversos</b>	0	2	1	6.5	Importante
<b>Eventos adversos graves</b>	0	0	4	8.5	Crítica
<b>Abandonos debido a eventos adversos</b>	0	1	3	7	Crítica
<b>Eventos adversos más frecuentes</b>	0	3	1	6	Importante
<b>Eventos adversos graves más frecuentes</b>	0	1	3	8.5	Crítica
<b>Eventos adversos de especial interés</b>	0	0	4	8.5	Crítica



El análisis realizado en la RCR fue cuantitativo. Los resultados dicotómicos se analizaron mediante el cálculo del riesgo relativo (RR) y su intervalo de confianza (IC) del 95%. Las variables resultado continuas se analizaron calculando la diferencia de medias con su IC del 95% correspondiente. Se aplicó la diferencia de medias estandarizada cuando los estudios utilizaban diferentes instrumentos. El metanálisis se realizó utilizando un modelo de efectos aleatorios en RevMan para cada comparación de tratamientos. Para evaluar la certeza o calidad de la evidencia, se utilizó el enfoque GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*) (43).

Los datos de los estudios se tomaron de la RCR aunque se consultó el estudio original cuando existían dudas o fue necesaria información adicional.

Para el dominio de aspectos éticos se realizó un análisis principialista, teniendo en cuenta los principales resultados de efectividad y seguridad y los documentos identificados. El principialismo reconoce cuatro principios éticos, bajo los que se agrupan unos contenidos (normas) que deben ser tenidos en cuenta:

- Respeto por la autonomía: norma de respeto de las capacidades de tomar decisiones de las personas autónomas.
- No maleficencia: norma de evitación del daño.
- Beneficiencia: grupo de normas sobre la provisión de beneficios y sobre el balance de los beneficios frente a riesgos y costes. Este principio también ha sido referenciado como el principio de proporcionalidad, de gran relevancia en la evaluación de tecnologías.
- Justicia: grupo de normas para la distribución justa/equitativa de los beneficios, riesgos y costes.

### **3.1.5. Participación de pacientes**

En el desarrollo del informe participó una representante de pacientes (Asociación Galega de Hemofilia, AGADHEMO). La participación consistió en la puntuación de la importancia de las variables de resultado consideradas en los análisis y en la revisión externa del informe final.

## 4. Resultados

### 4.1. Descripción de la evidencia disponible

#### 4.1.1. Ensayos clínicos aleatorizados

La RCR incluyó diez ECA, que comparaban el tratamiento con plasma de donante convaleciente frente al tratamiento estándar (44-50), y frente al tratamiento estándar más placebo de solución salina (51, 52) o plasma fresco congelado (33). Lo más habitual respecto a la intervención a estudio fue la administración de aproximadamente 400-500 ml de plasma en pauta de dos dosis administradas en días consecutivos (44, 45, 47, 49-51); aunque en alguno de los ECA la pauta consistió en una única dosis de 250 a 300 ml (46, 48, 51) y en el ensayo de Simonovich et al. se administró entre 400 y 600 ml de acuerdo a criterios como el peso corporal(52).

En cuanto a los países en los que se realizaron los estudios, uno se realizó en Países Bajos (47), uno en China(48), tres en la India (33, 44, 50), uno en Barein (45), uno en España (46), dos en Argentina (51, 52) y uno en Reino Unido (49). Todos los estudios son multicéntricos a excepción de AlQatani et al. (45) y Bajpai et al. (33).

Entre todos los ensayos el número de participantes asciende a 12934. Sin embargo, el número de pacientes en cada ensayo es muy heterogéneo, el de mayor envergadura es el ECA de Horby et al. con 11558 pacientes (49), mientras que cinco no superan los 100 participantes (33, 45-47, 50) y los otros cuatro se sitúan entre 103 y 464 pacientes (44, 48, 51, 52).

Todos los ECA consideraron como criterio de inclusión tener más de 18 años. La media de edad de los pacientes en la mayoría de los ensayos se situó en un rango entre los 59 y 63,6 años; con la excepción de tres ensayos con una media de edad que se situó entre 48,2 años y 52,6 años (33, 44, 45), el ensayo de Li et al. (48) de 70 años y el de Libster et al. de 77,2 años. En los ensayos analizados la mayor parte de los participantes fueron hombres, con la excepción del ensayo de Libster et al. en el que las mujeres supusieron el 62,5% del total de participantes (51). Los participantes de los ensayos se encontraban hospitalizados y en general, presentaban enfermedad moderada/grave. A diferencia del resto de ensayos en Li et al. se analizaron pacientes críticos (48) y en Libster et al. no se admitían pacientes graves ya que se trataba de una variable resultado del estudio(51).

Se analizó por separado el estudio que tenía como comparador plasma fresco congelado (33) tomando como variable resultado principal de efectividad la mortalidad, y como secundarias, la progresión de la

enfermedad y duración de hospitalización en días, y la variable número de efectos adversos para el estudio de seguridad. El resto de ECA se analizaron mediante un meta-análisis que tomó como variable principal la mortalidad, realizando un análisis por subgrupos (pacientes con enfermedad moderada (44-46), grave (48, 50) o crítica (48)). Como variables secundarias se analizaron: aclaramiento de SARS CoV-2 en pacientes con enfermedad moderada (44, 46), grave (48) o crítica (48); duración de hospitalización en unidad de cuidados intensivos (52); progresión de la enfermedad (44, 45, 49, 51, 52); número de pacientes dados de alta (48, 49, 52) y duración de la hospitalización (47, 48, 52). Estas dos últimas variables se analizaron en el ensayo de Li et al. en pacientes críticos y graves (48). Además, para la seguridad se analizó la variable número de pacientes con efectos adversos en general (44-46, 48, 51, 52)} y por subgrupos en pacientes moderados (45, 46), graves (48) y críticos (48) y número de pacientes con efectos adversos graves (47, 51, 52).

Cuatro de los estudios terminaron antes de cumplir el objetivo de reclutamiento por diferentes motivos, entre ellos, encontrar altos títulos de anticuerpos neutralizantes en la población estudiada en el momento de la inclusión en el estudio (47), por una reducción en el número de casos debido a la contención de la pandemia en la zona estudiada (46, 48) o por problemas logísticos relacionados con la reducción del número de casos, el tiempo necesario para el reclutamiento y la distribución de los recursos (51).

**Tabla 6: Características de los ensayos clínicos aleatorizados**

Referencia	Diseño del estudio Intervención (NI) Comparador (NC)	Población	Duración del estudio	Variables de resultado primarias Otras variables secundarias
<b>Plasma frente a tratamiento estándar</b>				
Gharabaran 2020 (47)	ECA Fase II/III N <sub>i</sub> =43 N <sub>c</sub> =51	COVID-19 confirmado por PCR >18 años Exclusión: Deficiencia IgA y encontrarse con ventilación mecánica durante más de 96 horas.	60 días tras la admisión.	Primaria: Mortalidad hasta alta o en los 60 días post-admisión Secundaria: mejoría clínica tras 15 días, duración de hospitalización, eventos adversos graves.

Referencia	Diseño del estudio Intervención (NI) Comparador (NC)	Población	Duración del estudio	Variables de resultado primarias Otras variables secundarias
Li 2020 (48)	ECA Fase 0 Abierto Ciego de evaluador N <sub>I</sub> =52 N <sub>C</sub> =51	COVID-19 confirmado por PCR Neumonía confirmada por imagen Condición grave o potencialmente mortal >18 años Exclusión: Embarazo o lactancia, alergia a inmunoglobulina, deficiencia de IgA, comorbilidades preexistentes que aumenten el riesgo de trombosis, CID, esperanza vital < 24 horas, shock séptico, insuficiencia cardíaca congestiva, detección de títulos altos de IgG (>1:640), participación en otro ensayo clínico en los últimos 30 días, otras contraindicaciones determinadas por los clínicos.	28 días post-transfusión.	Primaria: mejoría clínica tras 28 días Secundaria: mortalidad tras 28 días, duración de hospitalización, aclaramiento SARS Cov2.

Referencia	Diseño del estudio Intervención (NI) Comparador (NC)	Población	Duración del estudio	Variables de resultado primarias Otras variables secundarias
Agarwal 2020 (44)	ECA Fase II Abierto N <sub>i</sub> =235 N <sub>c</sub> =229	COVID-19 confirmado por PCR >18 años Enfermedad moderada definida por la SpO2 Exclusión: Embarazo y lactancia, alergia IG, haber recibido IG en los últimos 30 días, pacientes críticos, participar en otro ensayo clínico en los últimos 30 días, pacientes con condiciones que impidan la transfusión.	28 días post-transfusión.	Primaria: progresión tras 28 días a enfermedad grave o mortalidad Secundaria: tiempo hasta la resolución de síntomas, cambio en el requerimiento de oxígeno, duración de soporte ventilatorio, necesidad de ventilación, fallo orgánico, estado clínico, efectos adversos y efectos adversos graves.
Al Qahtani 2020 (45)	ECA Piloto Abierto N <sub>i</sub> =20 N <sub>c</sub> =20	COVID-19 confirmado por PCR >18 años Neumonía confirmada por imagen Hipoxia que requiera uso de oxigenoterapia. Exclusión: Deficiencia IgGA, enfermedad leve que no requiera oxígeno, soporte ventilatorio, alergia a plasma, citrato de sodio o azul de metileno, paciente con TAC o Rx normal.	28 días post-transfusión.	Primaria: necesidad de ventilación, duración de la ventilación. Secundaria: mortalidad, efectos adversos.

Referencia	Diseño del estudio Intervención (NI) Comparador (NC)	Población	Duración del estudio	Variables de resultado primarias Otras variables secundarias
Avenado-Sola 2020 (46)	ECA Fase II Abierto N <sub>i</sub> =38 N <sub>c</sub> =43	COVID-19 confirmado por PCR >18 años Hospitalizado, evidencia radiológica de infiltrados pulmonares o evidencia clínica más Spo <sub>2</sub> <94% Exclusión: Encontrarse con ventilación mecánica u oxígeno a alto flujo, más de 12 días desde el inicio de síntomas, recibir otro tratamiento experimental, muerte inminente o inevitable, alergia a componentes de la transfusión, IRC estadio IV.	29 días post-transfusión.	Primaria: estado clínico tras 15 días Secundaria: estado clínico tras 29 días, mortalidad tras 15 y 29 días, total de días sin oxígeno o soporte ventilatorio, eventos adversos.
Simonovich 2020 (52)	ECA Doble ciego controlado por placebo N <sub>i</sub> =228 N <sub>c</sub> =105	COVID-19 confirmado por PCR Neumonía confirmada por imagen mSOFA>2 o SpO <sub>2</sub> <93 o PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> <300 Hospitalizado >18 años Exclusión: Embarazo o lactancia, mujeres en edades reproductivas que hayan mantenido sexo sin protección en los últimos 30 días, alergia a algún componente de la transfusión.	30 días post-transfusión.	Primaria: estado clínico tras 30 días. Secundaria: mortalidad tras 30 días, estado clínico tras 7 y 14 días, tiempo medio hasta alta hospitalaria, admisión en UCI y soporte invasivo, eventos adversos.

Referencia	Diseño del estudio Intervención (NI) Comparador (NC)	Población	Duración del estudio	Variables de resultado primarias Otras variables secundarias
Libster 2020 (51)	ECA Doble ciego controlado por placebo N <sub>i</sub> =80 N <sub>c</sub> =80	COVID-19 confirmado por PCR >75 años o entre 65 y 74 si presenta comorbilidades Exclusión: presentar enfermedad severa, hipogammaglobulinemia, déficit IgA, alergia a alguno de los componentes de la transfusión, insuficiencia cardíaca, síndrome mielodispásico o linfoproliferativo crónico, IRC estadio IV o V, cáncer, tratamiento inmunosupresor, trasplante de órgano sólido, infección de VIH, VHC y VHB, cirrosis estadio >4, enfermedad respiratoria crónica que requiera oxígeno.	25 días	Primaria: proporción de pacientes con enfermedad severa, tiempo hasta el desarrollo de enfermedad severa Secundaria: proporción de personas con enfermedad con riesgo vital, variable combinada de riesgo vital, enfermedad sistémica crítica, muerte.
Ray 2020 (50)	ECA Fase II N <sub>i</sub> =40 N <sub>c</sub> =43	COVID-19 confirmado por PCR Enfermedad grave con SDRA leve o moderado sin ventilación mecánica >18 años Exclusión: embarazo o lactancia, participar en otro ensayo clínico, presentar cualquier condición que impida la transfusión.	30 días	Primaria: mortalidad tras 30 días Secundaria: reducción de hipoxia, duración de la estancia hospitalaria desde el admisión en el estudio y desde el ingreso hospitalario.

Referencia	Diseño del estudio Intervención (NI) Comparador (NC)	Población	Duración del estudio	Variables de resultado primarias Otras variables secundarias
Horby 2021 (49)	ECA Fase II N <sub>i</sub> =5795 N <sub>c</sub> =5763	Hospitalizados con sospecha de COVID-19 o infección de SARS Cov-2 confirmado por laboratorio Cualquier edad Exclusión: contraindicación médica que pueda ponerle en riesgo para el ensayo (ej. Contraindicación médica a alguno de los fármacos del ensayo), directiva anticipada o comportamiento que indique que no quieren participar en el estudio, si se carece de capacidad.	28 días	Primaria: mortalidad tras 28 días. Secundaria: tiempo hasta el alta, recepción de ventilación invasiva, finalización de ventilación invasiva, uso de diálisis, efectos adversos relacionados con la transfusión, otros efectos adversos, arritmia cardíaca.

#### Plasma fresco frente a plasma congelado

Bajpai 2020 (33)	ECA Fase II Abierto controlado por placebo N <sub>i</sub> =14 N <sub>c</sub> =15	COVID-19 confirmado por PCR Enfermedad grave >18 años y <65 Exclusión: comorbilidades (enfermedad cardiopulmonar, EPOC, enfermedad coronaria, enfermedad hepática o renal crónica), pacientes con fallo multiorgánico o ventilación mecánica, embarazo, VIH, hepatitis viral, cáncer, obesidad mórbida (>25 IMC), moribundo o con esperanza de vida <24 horas, inestabilidad hemodinámica, alergia al plasma o PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> <150.	28 días post-transfusión.	Primaria: proporción de pacientes que permanecen sin ventilación al día 7. Secundaria: mortalidad a los 7 y 28 días, reducción de la frecuencia respiratoria, mejora de la saturación de O <sub>2</sub> , estado clínico.
------------------	--	---	---------------------------	--

Abreviaturas: NI: número de pacientes randomizados en el grupo de la intervención; NC: número de pacientes randomizados en el grupo control.

Fuente: Adaptado de RCR01.



En cuanto al riesgo de sesgo, fue calificado como dudoso en todos los estudios, excepto en Ray et al. que fue calificado como un riesgo alto, considerando que existe un riesgo alto de sesgo en la aleatorización ya que la secuencia de asignación para la aleatorización probablemente no fue oculta y un riesgo dudoso de sesgo sobre la desviación de las intervenciones previstas y la medida de los resultados (ver tabla 7).

**Tabla 7: Riesgo de sesgos de los estudios valorados con el ROB**

Referencia	Aleatorización	Desviación de las intervenciones establecidas	Datos perdidos de resultado	Medición de los resultados	Selección de resultados reportados	Sesgo global
Gharbharan 2020 (47)	Bajo	Dudoso	Bajo	Dudoso	Dudoso	Dudoso
Li 2020 (48)	Bajo	Dudoso	Alto	Dudoso	Dudoso	Alto
Agarwal 2020 (44)	Dudoso	Bajo	Alto	Bajo	Dudoso	Alto
Al Qahtani 2020 (45)	Dudoso	Bajo	Dudoso	Dudoso	Dudoso	Dudoso
Avenado-Sola 2020 (46)	Bajo	Bajo	Bajo	Dudoso	Dudoso	Dudoso
Simonovich 2020 (52)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Dudoso	Dudoso
Libster 2020 (51)	Bajo	Bajo	Bajo	Dudoso	Dudoso	Dudoso
Ray 2020 (50)	Alto	Dudoso	Bajo	Bajo	Dudoso	Alto
Horby 2021 (49)	Bajo	Bajo	Bajo	Dudoso	Bajo	Dudoso
Bajpai 2020 (33)	Bajo	Dudoso	Bajo	Dudoso	Dudoso	Dudoso

Fuente: Adaptado de RCR01.

#### 4.1.2. Estudios observacionales

Para analizar la seguridad del tratamiento con plasma de donante convaleciente, la RCR incluyó 23 estudios observacionales. 13 de estos estudios no realizaron ninguna comparación, fueron diseñados como estudios de un solo brazo, y los otros 10 de ellos compararon el grupo que recibió tratamiento con plasma, frente a un segundo grupo que había recibido tratamiento estándar (53-62). La dosificación del tratamiento fue heterogénea entre los diferentes estudios; aunque no todos reportaron el volumen de plasma administrado, entre los que informaron las dosis variaron entre aproximadamente los 200 y los 400 ml. La pauta de administración fue

en dosis única (53, 63-65), de una a dos dosis separadas con un mínimo de 12 o 24 horas (54, 56, 58, 60) o 3 dosis separadas entre 24 y 48 horas (59, 61, 66, 67). En el caso de Al Hashmi et al. se administraron dosis de entre 200 y 400 ml hasta un máximo de 5 sesiones (68).

De los 23 estudios, nueve se realizaron en Estados Unidos (54, 57, 60, 64, 65, 69-72), nueve en Asia (cinco en China (37, 53, 62, 63, 66), dos en Arabia Saudí (68, 73), uno en Kuwait (56) y uno en Irán (55) y cinco en Europa (uno en Grecia (59), dos en Polonia (58, 61), uno en Italia (67) y uno en Alemania (74).

El número total de participantes entre todos los estudios asciende a 53524. Sin embargo, existen grandes diferencias en el tamaño de los ensayos incluidos. Diez de los estudios observacionales tienen un tamaño muestral muy pequeño, entre 10 y 46 participantes (37, 63-67, 69, 70, 73, 74), siete tienen un tamaño moderado entre 115 y 368 (53, 55-57, 59, 61, 68), cinco un tamaño grande entre 1029 y 5295 (54, 58, 60, 62, 72). A mayores encontramos el estudio de Joyner et al. que presenta el mayor peso de pacientes con 36226 participantes (71).

La edad de los pacientes fue representada en los diferentes estudios a través de media, mediana o moda, situándose aproximadamente entre los 50 y los 70 años. En cuanto al sexo, la proporción de hombres fue mayor que de mujeres, entre aquellos que reportaron este dato, excepto en el caso de Salazar et al. A donde la proporción de mujeres fue ligeramente superior (51% de los participantes) (60).

Las variables para el estudio de la seguridad fueron: el número efectos adversos en graves, los eventos más frecuentes de ambos grupos y aquellos de especial interés. Siete de los estudios incluidos no reportaron información de efectos adversos en general (60, 62, 68, 69, 71, 72, 74), reportando solo información sobre mortalidad o eventos adversos de especial interés.

Todos los estudios incluidos tuvieron un riesgo de sesgo crítico o grave (ver tabla 8).

**Tabla 8: Características de los estudios observacionales**

Referencia	Diseño del estudio	Población	Características población	Duración del estudio	Gravedad enfermedad	Riesgo de sesgo
Abolghasemi 2020 (55)	Observacional	COVID-19 confirmado por PCR y/o afectación pulmonar confirmada por TAC >18 años SpO2<93% Menos de 7 días desde el inicio	Población total: N=189 <u>Plasma convaleciente:</u> N = 115 Media edad= 54.41 41.7% mujeres <u>Comparador (tratamiento estándar):</u> N = 74 Media edad= 56.83 50% mujeres	No reportada	Grave	Moderado
Duan 2020 (37)	De un solo brazo	COVID-19 confirmado por PCR >18 años	Población total/plasma convaleciente: N = 10 Media edad= 53.4 40% mujeres • Sin comparador	No reportada	Grave	Crítico
Enzmann 2020 (57)	Observacional	COVID-19 confirmado por PCR Pacientes hospitalizados o que acudiesen al servicio de urgencias	Población total: N = 150 Mediana edad= 56 (rango 1 mes-95 años) 43.3% mujeres <u>Plasma convaleciente:</u> N = 16 <u>Comparadores (otros tratamientos):</u> N=134	No reportada	No reportada	Serio
Joyner 2020 A (71)	De un solo brazo	COVID-19 confirmado por laboratorio >18 años Alto riesgo de progresión de enfermedad a grave o riesgo vital	Población total: N = 36226 55.8% > 60 años 39.7% mujeres • Sin comparador	30 días	Grave, riesgo vital o progresión a riesgo vital	Crítico

Referencia	Diseño del estudio	Población	Características población	Duración del estudio	Gravedad enfermedad	Riesgo de sesgo
Xia 2020 (62)	Observacional	COVID-19 confirmado por PCR	<p>Población total: N=1568 49.2% mujeres Mediana edad= 63 (rango 54-71 años)</p> <p><u>Plasma convaleciente:</u> N = 138 Mediana edad= 65 (rango 57-73 años) 44.2% mujeres</p> <p><u>Comparador (tratamiento estándar):</u> N = 1430 Mediana edad= 63 (rango 53-71 años) 49.7% mujeres</p>	No reportada	Grave o crítico	Serio
Bradfute 2020 (65)	De un solo brazo	<p>COVID-19 confirmado por PCR &gt;18 años Síntomas respiratorios Necesidad de oxígeno suplementario</p>	<p>Población total: N = 12 (En la RCR reportan 13 pacientes, pero en el artículo original describen que uno retiro su consentimiento) 33,3% mujeres (4/12) Mediana edad= 52 (rango 39-91 años)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sin comparador</li> </ul>	14 días	No reportado	Crítico
Chen 2020 (66)	De un solo brazo	<p>COVID-19 confirmado por PCR Enfermedad grave o crítica</p>	<p>Población total: N = 16 31,25% mujeres Promedio edad= 65 (rango 30-90 años)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sin comparador</li> </ul>	No reportado	Grave o crítico	Crítico

Referencia	Diseño del estudio	Población	Características población	Duración del estudio	Gravedad enfermedad	Riesgo de sesgo
Faqihi 2020 (73)	De un solo brazo	COVID-19 confirmado por PCR >18 años En UCI e intubado con resigo vital	Población total: N = 10 30% mujeres Mediana edad= 51,1 (rango 45.1-55.9 años) • Sin comparador	28 días	Riesgo vital	Crítico
Hartman 2020 (69)	De un solo brazo	COVID-19 confirmado por PCR Enfermedad grave o con riesgo vital	Población total: N = 31 32% mujeres Edad no reportada • Sin comparador	No reportada	Grave o riesgo vital	Crítico
Hegerova 2020 (70)	De un solo brazo	COVID-19 confirmado por PCR Enfermedad crítica o grave	Población total: N = 20 Mediana edad= 60 (rango 29-95 años) • Sin comparador	14 días	Grave o crítico	Crítico
Joyner 2020 B (72)	Observacional	COVID-19 confirmado por laboratorio >18 años Ingresado en hospital	Población total: N = 5000 Mediana edad= 62,3 (rango 18.5-97.8 años) 36,5% mujeres • Sin comparador	7 días	Grave , riesgo vital o progresión a riesgo vital o grave	Crítico
Liu 2020 (63)	De un solo brazo	COVID-19 confirmado por PCR Características radiológicas y clínicas	Población total: N = 3 Media edad= 52 (rango 42-58 años) 0% mujeres • Sin comparador	No reportada	Crítico	No reportada

Referencia	Diseño del estudio	Población	Características población	Duración del estudio	Gravedad enfermedad	Riesgo de sesgo
Morath 2020 (74)	De un solo brazo	Diagnóstico de COVID-19	Población total: N = 5 Mediana edad= 67 40% mujeres	No reportada	Crítico	No reportada
Perotti 2020 (67)	De un solo brazo	COVID-19 confirmado por PCR >18 años Enfermedad moderada a grave Ventilación mecánica y/o CPAP	Población total N = 46 Media 63 (desviación estándar 12 años) 35% mujeres	7 días	Moderado a grave	Crítico
Salazar 2020 A (60)	Observacional, apareado por puntaje de propensión	COVID-19 confirmado por PCR Enfermedad grave y/o riesgo vital	Población total N = 2724 Moda 50-59 años 51% mujeres	28 días	Grave y/o riesgo vital	Grave
Pal (64)	De un solo brazo	COVID-19 confirmado por PCR	Población total N = 17 Media 56 41,2% mujeres	No reportado	No reportado	Crítico
Salazar 2020 B (54)	Observacional, apareado por puntaje de propensión	COVID-19 confirmado por PCR	Población total N = 5295 Moda 50-59 años	60 días	Grave y/o riesgo vital	Grave
Al Hashmi 2020 (68)	De un solo brazo	COVID-19 confirmado por PCR	Población total N = 115	30 días	En UCI, grave o riesgo vital inminente	Crítico

Referencia	Diseño del estudio	Población	Características población	Duración del estudio	Gravedad enfermedad	Riesgo de sesgo
Alsharidah 2020 (56)	Observacional emparejado	COVID-19 confirmado por PCR Enfermedad moderada o severa	Población total N = 368 Mediana 54 (rango de 15 a 82 años) <u>Plasma convaleciente:</u> N=135 Media 54 años (48–60) Mujeres 15% <u>Comparador:</u> N=233 Media 54 (45–62 años) 20,2% mujeres	30 días	Moderado o grave	Grave
Dai 2020 (53)	Observacional emparejado	Pacientes con COVID-19	Población total N = 328 45,4% mujeres <u>Plasma convaleciente:</u> N = 163 Mediana 68 años (rango 21 a 93) <u>Comparador:</u> N = 165 Mediana 64 años (rango 33 a 90)	No reportado	Leve, moderado, grave o crítico.	Grave

Referencia	Diseño del estudio	Población	Características población	Duración del estudio	Gravedad enfermedad	Riesgo de sesgo
Moniuszko-Malinowska 2020 (58)	Observacional	COVID-19 confirmado por PCR Manifestaciones clínicas y radiológicas de COVID-19	<p>Población total N = 1029</p> <p><u>Plasma convaleciente:</u> N = 78 Media 59.5 ± 18.8 años Mujeres 41.02%</p> <p><u>Grupos control 1 (tratado con remdesivir):</u> N = 236 Media 58.6 ± 14.4 años Mujeres 39.4%</p> <p><u>Grupos control 2 (tratado con otros fármacos):</u> N = 715 Media 52.2 ± 21.5 años Mujeres 46.9%</p>	30 días	No reportado.	Crítico
Tworek 2020 (61)	Observacional, apareado por puntaje de propensión	COVID-19 confirmado por PCR Manifestaciones clínicas y radiológicas de COVID-19 Puntuación de alerta temprana modificada ≥2	<p>Población total N = 204</p> <p><u>Plasma convaleciente:</u> N = 102 Media 63.04 ± 15.48 años Mujeres 44.1%</p> <p><u>Tratamiento estándar</u> N = 102 Media 62.74 ± 20.55 años Mujeres 39.2%</p>	60 días	No reportado	Grave



Referencia	Diseño del estudio	Población	Características población	Duración del estudio	Gravedad enfermedad	Riesgo de sesgo
Pappa 2021 (59)	Observacional, apareado por puntaje de propensión	>18 años COVID-19 confirmado por PCR Menos de 10 días desde el inicio de los síntomas Marcadores de enfermedad severa	Población total N = 118 <u>Plasma convaleciente:</u> N = 59 Media 59 ± 18 años Mujeres 32.2% <u>Tratamiento estándar</u> N = 59 Media 59 ± 20 años Mujeres 37.3%	35 días	Grave	Grave

Fuente: Adaptado de RCR01.

## 4.2. Características de los estudios incluidos

### 4.2.1. Ensayos clínicos aleatorizados

A continuación, se describen las principales características de los ECA (tabla 9 y tabla 10).

<b>Tabla 9: Características de la población, la intervención y del comparador</b>				
<b>Referencia</b>	<b>Población <math>N_i / N_c</math></b>	<b>Intervención</b>	<b>Comparador</b>	<b>Otra información de interés</b>
Gharbaran 2020 (47)	$N_i = 43$ Media edad= 61 23% mujeres $N_c = 43$ Mediana edad= 63 33% mujeres	Plasma convaleciente (300ml) con tratamiento estándar.	Actual tratamiento estándar.	Administración de una segunda dosis si no mejoría y positividad persistente de PCR tras 5 días.
Li 2020 (48)	$N_i = 52$ Media edad= 70 48,1% mujeres $N_c = 51$ Media edad= 69 35,3% mujeres	Plasma convaleciente (4-13 ml / kg) con tratamiento estándar.	Tratamiento estándar (incluye antiviral, antibióticos, corticoides, inmunoglobulina, hierbas chinas y otros tratamientos).	Administración de 10 ml los primeros 15 minutos y 100 ml por hora a partir de entonces, con ajuste de volumen y tolerancia.
Agarwal 2020 (44)	$N_i = 235$ Media edad= 52 23% mujeres $N_c = 229$ Media edad= 50,7 15% mujeres	Plasma convaleciente (400ml) con tratamiento estándar.	Mejor tratamiento estándar.	Administración de plasma en dosis de 200 ml durante 2 horas y separados 24 horas.
Al Qahtani 2020 (45)	$N_i = 20$ Media edad= 50,7 25% mujeres $N_c = 20$ Media edad= 52,6 15% mujeres	Plasma convaleciente (400ml) con tratamiento estándar.	Tratamiento estándar (incluyendo antivirales, tocilizumab y agentes antibacterianos)	Administración de plasma en dosis de 200 ml durante 2 horas durante 2 días.

Referencia	Población $N_i / N_c$	Intervención	Comparador	Otra información de interés
Avenado-Sola 2020 (46)	$N_i = 38$ Media edad= 60,5 47,4% mujeres $N_c = 43$ Media edad= 58 44,2% mujeres	Plasma convaleciente (250-300ml) con tratamiento estándar.	Tratamiento estándar	-
Simonovich 2020 (52)	$N_i = 228$ Media edad= 62,5 29,4% mujeres $N_c = 105$ Media edad= 62 39% mujeres	Volumen infundido con rango de 5-10 ml/kg con un límite inferior de los 400 ml para los pacientes con peso < a 70 kg y un límite superior de 600 ml para > 70 kg y tratamiento estándar.	Placebo (solución salina) y tratamiento estándar.	Administración de plasma a 5-10 ml/kg/h y con una mediana de anticuerpos IgG de 1:3200.
Libster 2020 (51)	$N_i = 80$ Media edad= 76,4 68% mujeres $N_c = 80$ Media edad= 77,9 58% mujeres	Plasma convaleciente (250 ml) con tratamiento estándar.	Placebo (solución salina) y tratamiento estándar.	Plasma con títulos de anticuerpos superiores a 1:1000.
Ray 2020 (50)	$N_i = 40$ Media edad = 61,36 <sup>1</sup> 25% mujeres $N_c = 43$ Media edad = 61,36 <sup>1</sup> 32,5% mujeres	Plasma convaleciente (400ml) con tratamiento estándar.	Tratamiento estándar.	Administración de plasma en dos dosis de 200 ml dos días consecutivos.

Referencia	Población N <sub>i</sub> / N <sub>c</sub>	Intervención	Comparador	Otra información de interés
Horby 2021 (49)	N <sub>i</sub> =5795 Media de edad= 63,6 (SD 14,7) 37,14% mujeres) N <sub>c</sub> = 5763 Media edad= 63,4 (SD 14,6) 34,29% mujeres	Plasma convaleciente (500ml) con trata-miento estándar.	Tratamiento estándar.	Administración de dos dosis con títulos altos de 275 ± 75mls separadas al menos 12 horas.
Bajpai 2020 (33)	N <sub>i</sub> =14 Media edad=48,1 21,4% mujeres N <sub>c</sub> =15 Media edad=48,3 26,7% mujeres	Plasma convaleciente (500ml) con trata-miento estándar.	Plasma fresco congelado de donante aleatorio (500ml) con tratamiento estándar.	Administración de plasma en dos dosis en días consecutivos.

<sup>1</sup>El estudio reporta la media de edad para ambos grupos  
Abreviaturas: N<sub>i</sub>: número de pacientes randomizados en el grupo de la intervención; N<sub>c</sub>: número de pacientes randomizados en el grupo control.  
Fuente: Adaptado de RCR01.

**Tabla 10: Variables resultado incluidas en los ECA**

Referencia	Mortalidad	Aclaramiento SARS Cov2	Número de pacientes dado de alta	Duración hospitalización	Duración hospitalización en crítico	Eventos adversos	Eventos adversos graves	Progresión de la enfermedad
Gharbharan 2020 (47)	Sí	No	No	Sí	No	No	Sí	Sí*
Li 2020 (48)	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No	No
Agarwal 2020 (44)	Sí	Sí	No	No	No	Sí*	Sí*	Sí
Al Qahtani 2020 (45)	Sí	No	No	No	No	Sí	No	Sí
Avenado-Sola 2020 (46)	Sí	Sí	No	Sí*	No	Sí	Sí*	Sí*
Simonovich 2020 (52)	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Libster 2020 (51)	Sí	No	No	No	No	Sí	Sí	Sí
Ray 2020 (50)	Sí	No	No	Sí*	No	No	No	No
Horby 2021 (49)	Sí	No	Sí	No	No	Sí*	Sí*	Sí
Bajpai 2020 (33)	Sí	No	No	Sí	Sí*	Sí	No	Sí

\*Se analizaron en el ensayo, pero no se incluyeron en el meta-análisis realizado en la RCR. Fuente: Adaptado de RCR01.

### 4.2.1. Estudios observacionales

A continuación, se describen las principales características de los estudios observacionales (tabla 11 y tabla 12)

<b>Tabla 11: Características de la intervención y del comparador de los estudios observacionales</b>			
<b>Referencia</b>	<b>Intervención</b>	<b>Comparador</b>	<b>Otra información de interés</b>
Abolghasemi 2020 (55)	Plasma convaleciente (50-100 ml)	Tratamiento estándar	Primera dosis de 50 ml, administración de segunda dosis de 50 ml si no hay mejoría tras 24 h Títulos anticuerpos > 1:1.
Duan 2020 (37)	Plasma convaleciente (200 ml) y tratamiento estándar	Ninguno	Títulos anticuerpos >1:640.
Enzmann 2020 (57)	Plasma convaleciente	Tratamiento estándar	-
Joyner 2020 A (71)	Plasma convaleciente (200 - 500 ml) y tratamiento estándar	Ninguno	Dosis de 150-250 ml con posibilidad de administrar más de una dosis se la situación clínica lo requiere.
Xia 2020 (62)	Plasma convaleciente (200 - 1200 ml) y tratamiento estándar	Tratamiento estándar	Sin titulación mínima de anticuerpos.
Bradfute 2020 (65)	Plasma convaleciente (200ml) y tratamiento estándar	Ninguno	-
Chen 2020 (66)	Plasma convaleciente (200-400ml) y tratamiento estándar	Ninguno	La transfusión se puede repetir hasta 3 veces si es necesario.
Faqihi 2020 (73)	Plasma convaleciente y tratamiento estándar	Ninguno	1 dosis de 1.5 volumen de plasma y después 1 dosis de volumen de plasma diaria hasta 5 o 7 dosis.
Hartman 2020 (69)	Plasma convaleciente (250-300 ml) y tratamiento estándar	Ninguno	-
Hegerova 2020 (70)	Plasma convaleciente (250-300 ml) y tratamiento estándar	Ninguno	-
Joyner 2020 B (72)	Plasma convaleciente (200 - 500 ml) y tratamiento estándar	Ninguno	Sin titulación mínima de anticuerpos.

Referencia	Intervención	Comparador	Otra información de interés
Liu 2020 (63)	Plasma convaleciente (200 - 225 ml) y tratamiento estándar	Ninguno	Titulación IgG 160
Morath 2020 (74)	Plasma convaleciente y tratamiento estándar	Ninguno	Los pacientes recibieron una dosis inicial de 3,02 a 3,60 l y una dosis posterior de 2,93 a 3,66 l, si correspondía.
Perotti 2020 (67)	Plasma convaleciente y tratamiento estándar	Ninguno	De una a tres dosis con titulación de anticuerpos entre 1:80 y 1:640.
Salazar 2020 A (60)	Plasma convaleciente y tratamiento estándar	Tratamiento estándar	Segunda dosis de plasma si existe empeoramiento y está disponible.
Pal (64)	Plasma convaleciente (200 ml) y tratamiento estándar	Ninguno	Administración durante 1-2 horas. 2 participantes recibieron 2 unidades separadas 8 días.
Salazar 2020 B (54)	Plasma convaleciente y tratamiento estándar	Tratamiento estándar	Segunda dosis de plasma si existe empeoramiento y está disponible.
Al Hashmi 2020 (68)	Plasma convaleciente (200-400ml) y tratamiento estándar	Ninguno	200 a 400 ml al menos una vez y si es posible hasta 5 sesiones.
Alsharidah 2020 (56)	Plasma convaleciente (200-400ml) y tratamiento estándar	Tratamiento estándar	Una o dos dosis separadas 12 horas.
Dai 2020 (53)	Plasma convaleciente (200 ml) y tratamiento estándar	Tratamiento estándar	Una dosis con títulos de anticuerpos >1:160.
Moniuszko-Malinowska 2020 (58)	Plasma convaleciente y tratamiento estándar	Tratamiento estándar	Una o dos dosis de 200 a 267 ml.
Tworek 2020 (61)	Plasma convaleciente y tratamiento estándar	Tratamiento estándar	Entre una y 3 dosis de 200 ml administradas con 24 horas de diferencia.
Pappa 2021 (59)	Plasma convaleciente y tratamiento estándar	Tratamiento estándar	Tres dosis de 200 a 233 ml administrados en pauta de días 1, 3 y 5.

Fuente: Adaptado de RCR01.

**Tabla 12: Efectos adversos recogidos en los estudios observacionales**

Referencia	Efectos adversos generales n (%)	Efectos adversos graves n (%)	Efectos adversos más frecuentes n (%)	Efectos adversos más frecuentes graves n (%)	Efectos adversos de especial interés n (%)	Mortalidad	Perdidos debido a efectos adversos
Abolghasemi 2020 (55)	Plasma 1 vs control no reportado	0	0	No aplica	Plasma: posible fiebre relacionada con la transfusión: 1 (<1%)	Plasma 17 (15%) Control 18 (24%)	No reportado
Duan 2020 (37)	Plasma 1 (10%)	0	Exantema facial evanescente: 1 (10%)	No aplica	No aplica	Plasma: 0 (0%)	0 (0%)
Enzmann 2020 (57)	Plasma 0 Hidroxicloroquina + azitromicina 69 Tocilizumab 0	Hidroxicloroquina + azitromicina: 39	Hidroxicloroquina + azitromicina: arritmia 14 (18.7%), QT largo 15(20%)	No reportado	No aplica	Plasma 5 (31%) Hidroxicloroquina + azitromicina 7 (11%) Tocilizumab 3 (25%)	No reportado
Joyner 2020 A (71)	No reportado	A las 4 horas: 36 (<1%)	No reportado	No reportado	A las 4 horas: mortalidad 15 (<1%), TRALI 11 (<1%), sobrecarga circulatoria debido a la transfusión (TACO) 7 (<1%), reacción alérgica grave 3 (<1%)	A las 4 horas: 15 (0,3%) A los 7 días: 602 (14.9%)	No reportado
Xia 2020 (62)	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado	Reacción alérgica leve (prurito o eritema): 3 (2%) Reacción alérgica grave: 0	Plasma 3 (2%) Control 59 (4%)	No reportado
Bradfute 2020 (65)	0 (0%)	0 (0%)	No aplica	No aplica	No aplica	2 (15.4%)	0 (0%)
Chen 2020 (66)	0 (0%)	0 (0%)	No aplica	No aplica	No aplica	2 (12.5%)	0 (0%)
Faqihi 2020 (73)	0 (0%)	0 (0%)	No aplica	No aplica	No aplica	1 (10%)	0 (0%)
Hartman 2020 (69)	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado	4 (12.9%)	0 (0%)
Hegerova 2020 (70)	0 (0%)	0 (0%)	No aplica	No aplica	No aplica	Plasma 2 (10%) Control 6 (30%)	0 (0%)



Referencia	Efectos adversos generales n (%)	Efectos adversos graves n (%)	Efectos adversos más frecuentes n (%)	Efectos adversos más frecuentes graves n (%)	Efectos adversos de especial interés n (%)	Mortalidad	Perdidos debido a efectos adversos
Joyner 2020 B (72)	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado	A los 7 días: 3706 (10.4%) A los 30 días 8652 (24.4%)	0 (0%)
Liu 2020 (63)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	No aplica	No aplica	Transfusión sospechosa de tormenta de citoquinas: 1 (33.3%)	0 (0%)	0 (0%)
Morath 2020 (74)	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado	2 (40%)	0 (0%)
Perotti 2020 (67)	4 (8.7%) (5 efectos adversos, 1 excluido, en 4 pacientes)	4 (8.7%)	No aplica	No aplica	Fiebre: 1 (2.2%), anafilaxia 1 (2.2%), TRALI : 1 (2.2%), urticaria: 1 (2.2%)	3 (6.5%)	0 (0%)
Salazar 2020 A (60)	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado	Transfusión en las primeras 72 horas tras el ingreso: plasma 2 (1.8%), control 7 (6.3%) Transfusión después de 72 horas de ingreso: plasma 4(12.9%), control 7 (11.5%) Transfusión en las primeras horas del ingreso y títulos >1:1350: plasma 1 (1,2%), con-trol 11 (7%)	No reportado
Pal (64)	1 (5.9%)	0	Fiebre: 1 (5.9%)	No aplica	No aplica	2 (11.8%)	No reportado

Referencia	Efectos adversos generales n (%)	Efectos adversos graves n (%)	Efectos adversos más frecuentes n (%)	Efectos adversos más frecuentes graves n (%)	Efectos adversos de especial interés n (%)	Mortalidad	Perdidos debido a efectos adversos
Salazar 2020 B (54)	Plasma: 7(2%)	Plasma 2 (0.6%)	Reacción alérgica leve 5 (1.5%)	Reacción alérgica significativa 1 (0.3%), TACO 1 (0.3%)	Reacción alérgica significativa 1 (0.3%), TACO 1 (0.3%)	Transfusión con títulos >1:1350: plasma 20 (6.2%); control 73 (12.5%) Transfusión con títulos >1:1350 en las primeras 44 horas tras ingreso: plasma 6 (3.9%); control 34(12.6%)	No reportado
Al Hashmi 2020 (68)	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado (39%)	No reportado	No reportado
Alsharidah 2020 (56)	3 (2%)	0 (0%)	Reacción alérgica cutánea leve 3 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	Enfermedad moderada: plasma 10 (11.4%); control 46 (29.7%) Enfermedad grave: plasma 14 (30.4%); control 44 (57.1%)	0 (0%)
Dai 2020 (53)	0 (0%)	0 (0%)	No aplica	No aplica	No aplica	Plasma 3 (7.7%) Control 12 (3.7%)	0 (0%)
Moniuszko-Malinowska 2020 (58)	0 (0%)	0 (0%)	No aplica	No aplica	No aplica	Plasma 10 (13%) Control no reportado	0 (0%)
Tworek 2020 (61)	1 (0.98%)	0 (0%)	Reacción alérgica cutánea leve 1 (0.98%)	No aplica	No aplica	Plasma 14 (13,7%) Control 35 (34.3%)	No reportado
Pappa 2021 (59)	4 (6,8%)	1 (1,7%)	Eritema leve 1 (1.7%), mareo leve 1 (1.7%), aumento de la temperatura 1 (1.7%)	Exacerbación grave de disnea e hipoxemia 1 (1.7%)	Exacerbación grave de disnea e hipoxemia 1 (1.7%)	Plasma 1 (1.7%) Control 8 (8.5%)	No reportado

### 4.3. Seguridad de la tecnología

#### ¿Es segura la tecnología en relación al comparador?

#### Resultados de los ECA

Se analizaron los datos de cinco ensayos para el estudio de los eventos adversos (45, 46, 48, 51, 52) obteniendo un RR = 1,08 (0.91 a 1.28), se consideró como moderada la certeza en los resultados de los estos ensayos.

En el análisis por subgrupos según la gravedad de la enfermedad dentro de variable efectos adversos, dos de los ECA analizaron los efectos adversos en pacientes con enfermedad moderada (RR = 1,65 (0.28 a 9.67))(45, 46), mientras que el estudio de Li et al. analizó a los pacientes enfermedad crítica [RR = 3 (0.13 a 70.64)] y grave (RR = 2,88 (0.12 a 67.03))(48). La certeza de la evidencia fue considerada como muy baja en pacientes con enfermedad moderada y baja en pacientes graves y críticos, y no se encontró significación estadística en esta variable.

Por otro lado, para el estudio de los eventos adversos graves se analizaron tres ensayos clínicos(47, 51, 52), en los que se incluyeron 579 participantes entre el grupo control y el de la intervención con plasma. El resultado obtenido fue de un RR de 1,31 (0.82 a 2.09), con una certeza de la evidencia alta pese a que no se alcanzó una significación estadística.

En el caso del ensayo clínico de Bajpai et al., que utilizó plasma congelado como comparador, para la variable eventos adversos obtuvo un resultado de RR de 1,07 con un IC de (0.07 a 15.54)(33). Se debe tener en cuenta que la calidad de la evidencia fue considerada como muy baja, el tamaño de la muestra de este estudio es pequeña (29 participantes), y no se alcanzó una significación estadística.

Los eventos adversos fueron recogidos de forma heterogénea entre los diferentes ensayos. En alguno de los ensayos que midieron efectos adversos no se reportaron casos, la administración de plasma convaleciente no se asoció a ningún efecto adverso estudiado en el ensayo de Libster et al. (51), de igual forma que en Gharbharan et al. no se encontraron efectos adversos graves (47).

Entre los estudios que sí reportaron algún efecto adverso encontramos el ensayo de Li et al, donde se identificó una reacción transfusional febril no hemolítica leve en un paciente con enfermedad grave, y una reacción de disnea grave asociada a la transfusión en un paciente crítico; ambos pacientes se recuperaron tras la administración de tratamiento(48). En el ensayo de AlQahtani et al., tres pacientes que recibieron plasma convaleciente

reportaron efectos adversos (uno diarrea y vómitos, otro estreñimiento y otro desaturación transitoria tras la infusión), que no se consideraron relacionados con la terapia (45).

En el ensayo de Avendaño-Solà et al se reportaron 16 efectos adversos en 13 pacientes (6 a tratamiento con plasma y 7 en el control). Dos de los efectos adversos relacionados con la transfusión del plasma eran sospechosos de TRALI, sin embargo, fueron descartados tras una evaluación en la que se observaron anticuerpos anti-HLA y anti-neutrófilos negativos en pacientes y donantes, ambos pacientes se recuperaron sin secuelas. Ninguno de los otros efectos (n=14) se consideró relacionado con el plasma. Cinco de los pacientes que reportaron efectos adversos murieron, todos ellos en el grupo control. El resto se recuperó sin secuelas (46).

En el caso de Simonovich et al en el grupo con plasma un 4,8% (11 de 228) de los pacientes reportaron efectos adversos relacionados con la transfusión, entre ellos cinco reacciones febriles no hemolíticas y cuatro reacciones alérgicas. Mientras que en el grupo placebo solo un 1,9% (2 de 105) de los pacientes reportaron reacciones relacionadas con la transfusión, todas ellas reacciones alérgicas. En cuanto a la incidencia de eventos adversos general, en este estudio supusieron un 67,1% del grupo plasma y un 66,2% en el grupo placebo, no encontraron diferencias significativas entre ambos grupos (OR 1,21 (IC 0,74 a 1,95)). De la misma forma, en los eventos adversos graves tampoco encontraron diferencias significativas entre ambos grupos (OR 1,4 IC: 0,78-2,51), identificando un 23,7% entre los tratados con placebo y un 18,1% en los que recibieron placebo (52).

Por último, en el ensayo de Bajpai et al., donde la comparación se realizó con plasma congelada donado antes de la aparición del SARS Cov-2, un paciente a tratamiento con plasma convaleciente y un paciente con tratamiento con plasma congelado mostraron signos de urticaria leve (33).

## Resultados de estudios observacionales

En el análisis de la seguridad de la tecnología se incluyeron un total de 23 estudios con una calidad, en general, baja. Del total, 14 presentaron un riesgo de sesgo crítico, 8 grave y uno moderado. Además, el número de pacientes incluidos fue en general pequeño, en diez era inferior de 46, en nueve se encontraba entre 115 y 1029 y en cuatro entre 1568 y 36226.

El evento adverso no grave más común fue la reacción alérgica leve, entendiendo como tal la aparición de prurito, rash o eritema. El estudio de Salazar et al. (54) reportó un total de cinco casos, Xia et al. (62) y Alsharidah et al. (56) reportaron tres casos cada uno y Tworek et al. (61) uno. También se describe un caso de eritema facial evanescente en el estudio de Duan et al. (37) y dos casos de fiebre, posiblemente relacionada con la transfusión, uno

en el estudio de Abolghasemi et al. (55) y otro en Pal et al. (64). Además, se detectaron otros tres casos con efectos adversos leves en el estudio de Pappa et al. (un mareo, un eritema leve y un aumento de la temperatura) (59).

En cuanto a los efectos adversos graves destaca el estudio de Joyner A et al. (72), donde se detectaron 11 casos de TRALI, 7 de TACO y 5 reacciones alérgicas graves. También se observó un caso de TACO y otra reacción alérgica grave en el estudio de Salazar et al. (54). El estudio de Perotti et al. (67) detectó un caso de urticaria leve, uno de daño pulmonar agudo, uno de anafilaxia y uno de fiebre relacionada con la transfusión. Por último, se indicó un caso de sospecha de tormenta de citoquinas relacionadas con la transfusión en Liu et al. (63) y un caso de exacerbación de la disnea e hipoxemia en Pappa et al. (59).

La cantidad de efectos adversos detectados en estos estudios fue baja, suponiendo entre un 1 y un 2% en los estudios con mayor número de participantes.

### **¿Cuál es el grupo de pacientes con mayor susceptibilidad de presentar eventos adversos debido al uso de la tecnología?**

Los ensayos clínicos analizados no estudiaron los eventos adversos en relación a posibles factores de riesgo en los pacientes.

En cuanto a su relación con los cuadros clínicos, el estudio de Avendaño-Solà et al. no encontró diferencias significativas entre los pacientes con neumonía grave del grupo de intervención con respecto al grupo placebo (46). Además, en el ensayo Libster et al., donde se estudiaron pacientes con edad avanzada y factores de riesgo, no encontrando ningún efecto adverso grave (51).

En los estudios observacionales analizados se estudiaron pacientes graves, críticos o en riesgo vital y no parece existir una relación con determinados eventos adversos. Mientras algunos no reportaron efectos adversos o reportaron efectos leves (61, 65, 66), otros reportaron efectos de gravedad como TRALI, TACO o reacción alérgica grave (54, 72). Debe tenerse en cuenta la heterogeneidad de los estudios y el alto riesgo de sesgo de la mayoría de ellos

## **4.4. Efectividad clínica de la tecnología**

### **4.4.1. Mortalidad**

Para el estudio de la mortalidad por todas las causas se han analizado datos de 10 ECA. De ellos, nueve se han analizado en conjunto y uno por separado (33), al ser el único que comparaba el plasma de donante convaleciente con

plasma fresco congelado recogido antes de la aparición del SARS CoV-2 y tratamiento estándar. En ninguno de los casos se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el uso del plasma y el uso de tratamiento estándar o tratamiento estándar más placebo en relación a la mortalidad.

Se obtuvo un RR de 0,98 (0,92-1,05) en el análisis de la mortalidad por todas las causas. Además, esta variable también se estudió por subgrupos analizando la mortalidad en pacientes moderados [RR: 0,80 (0,33 a 1,97)], graves (RR: 1,05 (0,58 a 1,90)) o críticos (RR: 0,20 (0,01 a 3,99)]. En ninguno de los casos se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas. En el caso de pacientes graves, se obtuvo un valor cercano a la no significación pese a que se debe tener en cuenta que solo se evaluó esta categoría en 125 pacientes. En el caso de pacientes críticos sólo se evaluó la mortalidad en 58 pacientes por lo que hace poco valorables los resultados obtenidos.

En el caso de Bajpai et al., que se analizó por separado, se obtuvo un RR de 3,21 con un IC de 0,38 a 27,40; no encontrando diferencias significativas. La certeza de la evidencia fue considerada como muy baja y el tamaño de la muestra solo alcanzó los 29 participantes.

#### **4.4.2. Aclaramiento SARS CoV-2**

La negativización de la PCR de SARS CoV-2 en los pacientes con COVID-19 se midió en tres estudios (44, 46, 48) obteniendo un RR de 1,82 con un IC de 1,19 a 2,77. De acuerdo a estos resultados existe una evidencia de que el tratamiento con plasma convaleciente reduce el tiempo para la eliminación del virus con un nivel de certeza moderado. Además, también se realizó un análisis por subgrupos según la gravedad de la enfermedad, dos de los estudios (44, 46) valoraron a los pacientes moderados obteniendo un RR de 1,31 (1,02 a 1,67) con una certeza de la evidencia moderada. El ensayo clínico de Li et al. fue el único sobre el que se valoró esta variable en pacientes graves (RR = 2,60 (1,37 a 4,92)) y críticos (RR = 2,75 (1,47 a 5,13)), en ambos casos se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas, si bien el nivel de certeza fue considerado como muy bajo y el número de participantes fue pequeño.

#### **4.4.3. Número de pacientes dados de alta**

Esta variable se analizó en tres de los estudios (48, 49, 52) con un total de 11994 participantes entre el grupo que recibió el tratamiento y el control. El análisis da como resultado un RR de 1 con un IC de 0,95 a 1,05. De acuerdo a los resultados el tratamiento con plasma de donante convaleciente no varía el número de pacientes dados de alta. El nivel de certeza se consideró moderado.

El número de pacientes dados de alta también se analizó en el ensayo de Li et al. por subgrupos en pacientes graves (RR = 1,34 (0,98 a 1,83)) y críticos (RR = 1,67 (0,44 a 6,34), de nuevo el nivel de certeza fue considerado como muy bajo y la muestra resultó insuficiente.

#### **4.4.4. Duración de la hospitalización (seguimiento 28-60 días)**

Tres de los estudios analizaron esta variable (47, 48, 52) obteniendo un HR de 1,08 (0,80 a 1,48), con un nivel de certeza considerado como muy bajo. No se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa que nos permita hacer una afirmación sobre el resultado. De nuevo, el ensayo de Li et al. sirvió para analizar por subgrupos a los pacientes críticos (RR = 1,90 (0,45 a 8,04)) y graves (RR = 1,97 (1,00 a 3,88)). En ambos casos no se obtuvieron resultados significativos y el nivel de certeza de la evidencia fue bajo.

De forma paralela también se analizó esta variable en el estudio de Bajpai et al. (33) obteniendo una diferencia de medias entre la intervención con plasma y el comparador de -0,78 días, con un intervalo de confianza de -1,54 a -0,02 días

#### **4.4.5. Duración de la hospitalización en cuidados intensivos (seguimiento 28 días)**

Solamente se valoró esta variable en un estudio, Simonovich et al. (52), se obtuvo un HR de 0,94 con un IC de 0,48 a 1,82. No se obtuvieron resultados estadísticamente significativos y el nivel de certeza se consideró alto.

#### **4.4.6. Progresión de la enfermedad**

Para el análisis de la variable progresión de la enfermedad se utilizaron cinco ensayos clínicos (44, 45, 49, 51, 52) con un 11938 en total. Se obtuvo un RR de 0,96 y un intervalo de confianza de 0,88 a 1,21, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre tratamiento con plasma más tratamiento estándar y placebo más tratamiento estándar.

Esta variable también se estudió de forma independiente en el estudio de Bajpai et al. (n=29) obteniendo un RR de 3,21 y un amplio intervalo de confianza (0,38 a 27,40) (33). El nivel de certeza fue considerado como muy bajo.

### **4.5. Estudios en marcha**

La RCR, en su última actualización, identificó 108 ensayos clínicos que continuaban en marcha. A nivel geográfico se distribuyen de forma

heterogénea. La mayor parte se están realizando en América con 42 ensayos en marcha, siendo EEUU el país que aglutina a la mayoría con 22 estudios. En segundo lugar, se encuentra Europa con 33 ensayos, destacando Alemania con 8 ECA e Italia y España con 5, respectivamente. En Asia continúan en marcha 24 estudios en 11 países, 6 de los cuales se están realizando en China. En Oceanía continúa en marcha un único ECA en Australia y en África 8, la mitad de ellos en Egipto.

La mayor parte de los ensayos se encontraban en fase II (n=46) y fase III (n=16), 11 fueron descritos como en fase II/III, 6 en fase I/II y 2 en fase 0, 1 y 4 respectivamente. El resto no reportaron los datos sobre la fase en la que se encontraban o consideraron que no aplicaba esta información. La fecha estimada de finalización de estos proyectos se sitúa entre 2020 y 2023. Muchos de los ensayos no han informado de los resultados a pesar de haber superado sus fechas aproximadas de finalización.

La mayor parte de los estudios realiza la comparación de plasma convaleciente frente al tratamiento estándar, aunque algunos estudios también asocian como control placebo de solución salina y plasma estándar. También se están realizando estudios sobre la administración temprana de plasma convaleciente, menos de 7 o 10 días desde el inicio de síntomas, o con el tratamiento con inmunoglobulina hiperinmune.

Por último, destacamos los estudios que se estaban realizando en España, que incluían el análisis de la eficacia del plasma convaleciente en pacientes hospitalizados graves (NCT04803370, NCT04366245) y críticos (NCT04547127), el tratamiento temprano con plasma en pacientes moderados o leves no hospitalizados (NCT04621123) y el intercambio de plasma en pacientes críticos (NCT04374539).



# 5. Consideraciones de implementación

## 5.1. Aspectos organizativos

### 5.1.1. Descripción de los aspectos organizativos

**¿La introducción y uso de la nueva tecnología en lugar de su comparador requiere cambios relevantes en la organización y prestación de servicios?**

La extracción de plasma convaleciente requiere de una infraestructura, en cuanto a recolección, procesamiento y almacenamiento, similar a la que se emplea para el plasma que se obtiene de forma rutinaria en los centros de transfusión a partir de donaciones de sangre total o de aféresis. En el caso de aplicación de la tecnología, sería necesario establecer a mayores del protocolo establecido, un sistema que asegure la no transmisión de SARS CoV-2 del donante al paciente, a través de pruebas de negativización del virus y del establecimiento de un protocolo que defina aspectos como el tiempo necesario que debe pasar desde la finalización de síntomas hasta la realización de la donación. Además, también se haría necesario la titulación de anticuerpos del donante. A continuación, se describen las principales cuestiones relacionadas con aspectos organizativos de los estudios considerados para los dominios de efectividad y seguridad. Estas cuestiones están relacionadas con la elegibilidad de los pacientes, la idoneidad de los donantes y las características del plasma (por ejemplo, dosis o titulación).

Criterios de inclusión y exclusión de pacientes

Se deben tener en cuenta los criterios de inclusión/exclusión utilizados en los diferentes estudios para seleccionar a los pacientes que reciben el tratamiento. En general, como criterio de inclusión se incluyeron la demostración de infección por SARS Cov2 mediante PCR, permanecer hospitalizados y presentar una edad mayor de 18 años, con excepción del estudio de Libster et al. que incluyó a pacientes mayores de 75 años o de 65 a 75 años con alguna comorbilidad (51) y el de Bajpai et al. que se limitó a los pacientes con edades comprendidas entre 18 y 65 (33).

Otros criterios de inclusión fueron presentar neumonía con confirmación clínica o radiológica y una enfermedad grave, a excepción de los ensayos de Li et al., que incluyó además a pacientes con enfermedad crítica (48), y

Libster et al., donde presentar enfermedad grave fue un criterio de exclusión (51). Cabe destacar que la gravedad de la enfermedad fue recogida de forma heterogénea entre los diferentes ensayos; por ejemplo, en el caso de Li et al. los criterios para definir enfermedad grave fueron frecuencia respiratoria con más 30 respiraciones/min, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub><300 y SpO<sub>2</sub><93 (48), mientras que en Ray et al. fueron >30 respiraciones/min, distrés respiratorio grave y SpO<sub>2</sub><90% (50).

Los criterios de exclusión de los diferentes ECA son heterogéneos y aparecen descritos con una exhaustividad diversa. A nivel global se encuentran los siguientes: embarazo y lactancia, deficiencia de IgA, participar en otro ensayo clínico en los últimos 30 días, alergia a cualquiera de los componentes del plasma, presentar cualquier condición que impida la transfusión, encontrarse con ventilación mecánica (excepto el ensayo de Li et al.) o esperanza vital menor de 24 horas. A mayores algunos de los estudios especifican ciertas comorbilidades como criterio de exclusión como la enfermedad cardíaca o pulmonar crónica, síndrome mielodisplásico o linfoproliferativo crónico, IRC o cirrosis en estadio avanzado, cáncer, tratamiento inmunosupresor, trasplante de órgano sólido, obesidad mórbida, hepatitis viral o VIH (33, 46, 51).

### **Donantes: criterios de inclusión y características**

En todos los ensayos los donantes debían haber sido diagnosticados de COVID-19 mediante PCR, ya fuera nasofaríngea o en saliva. El periodo para poder realizar la transfusión desde la resolución de los síntomas fue variable entre los diferentes estudios, en la mayoría este tiempo se estableció en 14 días (45-48) o 28 días (44, 49, 50, 52), en el caso de Libster et al. debían haber sido diagnosticado de COVID-19 en un período mínimo de 10 días y encontrarse asintomáticos en los últimos 3 días (51). Además, en alguno de los estudios, se especifica la necesidad de contar con una (45, 52) o dos PCR negativas (33, 48, 51) antes de poder realizar la transfusión, o que la realización de dos PCR negativas pudiese acortar el periodo de espera desde la finalización de los síntomas hasta la donación en 14 días (44).

Se incluyeron hombres y mujeres nulíparas (45, 46), o que en su defecto presentasen HLA negativo (52), y que hubiesen firmado el consentimiento informado (52). Los donantes debían contar con una edad mayor de 18 (44, 48, 50, 52) o 21 años (45) y en alguno de los estudios se limitó a las personas menores de 55 (48), 60 (52) o 65 años (44). Para poder realizar la transfusión se consideró necesario presentar un peso mayor de 50 (44, 45) o 55 kg (50), una serología negativa para enfermedades virales (VIH, VHC, VHB, sífilis) (50, 52) y no presentar un historial de transfusiones (46).

## Aspectos relacionados con el plasma convaleciente

El volumen del plasma recogido fue variable según el ensayo. Así, en el estudio de AlQahtani et al. se recogieron 450 ml, en Ray et al. 400 ml, en Libster et al. 750 ml y en Simonovich et al. se especificó que la extracción no excediera el 15% del volumen de sangre total del donante. En general este plasma fue recogido mediante un proceso de plasmaféresis (44, 49, 50, 52), aunque otra opción fue extraer sangre total del donante para posteriormente separarlo en concentrados de hematíes y plasma (45).

En el caso de que el plasma necesitase ser almacenado se congela a  $-80^{\circ}\text{C}$  (33, 52) y se almacena a  $-40^{\circ}\text{C}$  (52) o  $-18^{\circ}\text{C}$  (45), descongelándose para su uso a una temperatura entre  $2$  y  $6^{\circ}\text{C}$  durante 24 horas (45). Además, en el caso de que necesitase ser almacenado menos de 48 horas se puede mantener a una temperatura de 4 grados (52).

En general, para medir la titulación de anticuerpos IgG se utilizó el método ELISA (33,46,49,50,52), excepto en el ensayo de el caso de AlQahtani et al. donde se realizó mediante un kit de IgM/IgG de inmunofluorescencia seca (45). Dos de los ECA concretan que midieron la IgG frente a la proteína *spike* de la superficie del SARS CoV-2 (33, 52). A mayores, también se midieron los títulos de anticuerpos neutralizantes mediante un test de microneutralización (44, 46), una prueba de neutralización por reducción de placas(47), un ensayo de pseudovirus basado en una plataforma de detección del VIH que expresa la proteína *spike* (46), un kit de neutralización de virus sustitutos (33, 50) o un sistema de replicación estandarizada defectuosa de partículas pseudotipadas que imita la entrada de SARS-CoV-2 vivo (52).

La dosis y la titulación de anticuerpos mínima aceptable, en el plasma de donante convaleciente, fue heterogénea en los ECA analizados. En la mayoría la transfusión se realizaba en dos dosis; sin embargo, en el caso de Libster et al. la administración se realizó en una única dosis de 250 ml con títulos de  $\text{IgG} > 1:1000$  administrados en menos de 72 horas tras el inicio de los síntomas y en un periodo de 1,5 a 2 horas (51), al igual que en Avendaño-Solà, donde la transfusión se realizaba en una única dosis de 250-300 ml (46).

En la mayoría de los estudios la transfusión de plasma convaleciente al paciente se realizaba en dos dosis en días consecutivos con cantidades que variaban de 200ml (44, 45, 50) a 250 ml (33), en el caso de Agarwall et al. estas dosis eran recogidas preferiblemente de dos donantes diferentes (44). En Gharbharan et al. la administración era de una dosis única de 300 ml, aunque podía administrarse una segunda dosis tras 5 días si no existía mejoría clínica y persistía positividad en PCR (47). Y en Horby et al. la pauta consistía en dos dosis de aproximadamente 275 ml con una variabilidad de 75 ml, administradas con una separación de al menos 12 horas, siendo la segunda dosis preferiblemente de dos donantes diferentes (49).

Dos de los ensayos explican de forma más pormenorizada la administración del plasma, en Simonovich et al. el plasma era recogido a partir de dos a cinco donantes con un título total de IgG alrededor de 1:800 y el volumen infundido fue de 5-10 ml/kg con un límite inferior en torno a los 400 ml para los pacientes cuyo peso corporal era inferior a 70 kg y un límite superior de 600 ml para aquellos con un peso superior de 70 kg. El ritmo de administración recomendado era de 5-10 ml/kg/h, aunque se podía variar teniendo en cuenta la tolerancia del paciente y el riesgo de sobrecarga de volumen (52). Por otro lado, en el ECA de Li et al. el volumen del plasma transfundido era de 4-13 ml/kg con una media de 200 ml administrados, con una pauta de 10 ml los primeros 15 minutos y 100 ml por hora a partir de entonces, con ajuste de volumen y tolerancia y títulos de anticuerpos IgG contra S-RBD SARS-CoV-2 mayores 1:640 (48).

## 5.2. Aspectos éticos

### 5.2.1. Descripción de los aspectos éticos

A través de la búsqueda bibliográfica realizada específicamente sobre aspectos éticos se han localizado 5 estudios. Las principales características de estos estudios se muestran en la tabla 13 y los resultados se describen en mayor profundidad en las tablas evidencias en el anexo E.

<b>Tabla 13: Principales características de los estudios incluidos en el dominio ético</b>			
<b>Estudio</b>	<b>Características</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Análisis y enfoque</b>
Munir 2020 (75) Bioethical perspective of convalescent plasma therapy for COVID-19: A systematic review.	Revisión sistemática Búsqueda bibliográfica: Scopus, Springer, Database Sciencedirect/ Elsevier, NCBI, NEJM, Nature, Wiley, Oxford academy.	Analizar los problemas éticos relacionados con el uso del plasma convaleciente para COVID-19.	31 documentos incluidos en el análisis. Análisis principalista.
WHO 2015 (76) Ethics of using convalescent whole blood and convalescent plasma during the Ebola epidemic.	Guía	Ofrecer un análisis ético a los comités de ética de investigación, investigadores, autoridades sanitarias y servicios de transfusión de sangre un análisis ético sobre el uso del plasma de donante convaleciente durante la epidemia de Ébola.	Aspectos éticos relevantes y recomendaciones.

Estudio	Características	Objetivo	Análisis y enfoque
Victor Grifols i Lucas Foundation 2018 (77) Ethics and plasma donation: an overview (Monograph).	Documento de análisis de aspectos éticos	Ofrecer una revisión y un análisis de aspectos éticos relacionados con el plasma convaleciente para informar la toma de decisiones al respecto.	Aspectos éticos relacionados con aspectos organizativos, visión del donante y receptos y profesionales sanitarios.
Masser 2020 (78) Motivators of and barriers to becoming a COVID-19 convalescent plasma donor: A survey study.	Estudio transversal (cuestionarios)	Determinar las barreras y facilitadores para la donación de plasma convaleciente en Reino Unido.	Conciencia de la importancia de la donación, barreras y facilitadores.
Mclnroy 2005 (79) Blood transfusion and Jehovah's Witnesses: the legal and ethical issues.	Revisión de aspectos éticos y legales	Revisar los aspectos legales y éticos más relevantes relacionados con la toma de decisiones sobre transfusiones de sangre por parte de testigos de Jehová en unidades de cuidados intensivos.	Análisis de aspectos éticos y legales relacionados con el consentimiento, la capacidad para la toma de decisiones y consentimiento, necesidad de actuar, directivas anticipadas, y toma de decisiones compartida.

## 5.2.2. Análisis de los aspectos éticos

Principios de beneficencia y no maleficencia: balance riesgo-beneficio

**¿Cuáles son los síntomas y la carga de enfermedad o condición de salud del paciente? ¿Cuáles son los beneficios y riesgos conocidos y estimados para los pacientes al implantar o no la tecnología? ¿Cuáles son los beneficios y riesgos de la tecnología en relación con los familiares, otros pacientes, organizaciones entidades comerciales, sociedades, etc?**

La COVID-19 puede ocasionar un gran impacto en la salud de una proporción considerable de pacientes tanto a nivel agudo como crónico. La infección por SARS Cov2 causa una clínica variable de enfermedad, desde individuos asintomáticos o paucisintomáticos a pacientes con SDRA y fracaso multiorgánico, pudiendo finalizar en exitus. La enfermedad afecta

característicamente a nivel pulmonar, aunque también puede afectar al sistema nervioso central, cardíaco, tracto gastrointestinal, sanguíneo, hígado o riñón (12). Además, también se ha observado una proporción elevada de pacientes que presentan síntomas persistentes tras la infección por SARS Cov2 que se engloban en el denominado síndrome post-COVID y que pueden ocasionar problemas respiratorios con fibrosis y microtrombos en los pulmones, pérdidas de memoria, problemas cardíacos o depresión, entre otros (18, 19).

Como se ha comentado en el apartado de seguridad no se ha observado un aumento significativo de riesgo respecto al uso de plasma convaleciente, aunque en una proporción pequeña de los casos se han observado efectos secundarios graves tras la administración del plasma como TRALI, TACO o reacciones alérgicas graves, que se deben tener en cuenta a la hora de evaluar la tecnología. Además, no se debe obviar la necesidad de un estricto sistema de screening de la sangre del donante que impida la transmisión de SARS Cov-2 o de otras enfermedades transmisibles y un protocolo que asegure la compatibilidad entre donante y receptor (75).

Sin embargo, dado que los resultados de efectividad en la actualidad en variables de resultado críticas como la mortalidad, no muestran un efecto del plasma convaleciente y no parece ejercer ningún efecto sobre otras variables como la duración de la hospitalización o la progresión de la enfermedad, el balance riesgo-beneficio es desfavorable no haciendo pertinente su aplicación fuera del contexto de la investigación.

Respecto al donante, si bien la donación es un procedimiento que no ocasiona grandes riesgos, deben establecerse límites en la edad del donante, la cantidad de sangre que se puede donar y el intervalo entre las siguientes donaciones para evitar comprometer la salud de las personas convalecientes (76).

Principio de Autonomía

**¿Es la tecnología usada por individuos especialmente vulnerables? ¿Es necesario realizar intervenciones específicas o acciones de apoyo en materia de información para respetar la autonomía del paciente cuando se utiliza la tecnología? ¿La implementación o uso de la tecnología afecta a la integridad moral, religiosa o cultural? ¿La tecnología invade la esfera de privacidad de pacientes/usuarios?**

Los pacientes deben recibir un consentimiento informado, sobre los posibles riesgos y beneficios, antes de la administración del plasma e informar de cualquier actualización que pudiese afectar a su disposición a continuar con el tratamiento. Los pacientes deben tener la opción de dejar el tratamiento en cualquier momento y encontrarse en una situación que les permita comprender el balance riesgo-beneficio. En caso de pacientes críticos, que no se encuentren en situación de dar su consentimiento, éste se podrá obtener

de sus familiares más cercanos; aunque cuando se encuentren en condiciones deberán recibirlo y ser informados para poder mantener su autonomía (75).

Además, se debe asegurar que prevalezca el principio de autonomía en los donantes. La donación ha de ser voluntaria, en España la remuneración está prohibida por el Real Decreto 1088/2005 que establece que sólo puede donarse plasma de forma voluntaria y altruista, sin pago en metálico o en especie cuando pueda considerarse que constituye un sustituto del dinero (77). Al mismo tiempo, se debe evitar que el donante pueda sufrir una posible coerción, al sentir la necesidad de pagar una deuda por los servicios médicos prestados (78), o explotación al realizarla sin tener en cuenta el estado de salud del mismo. Los donantes, asimismo, deberán recibir un consentimiento informado con los posibles riesgos del procedimiento y tener la capacidad de comprenderlo. Además, los potenciales donantes deberán ser informados que tras la realización de diferentes test podrían no ser adecuados para la donación (75).

Existen determinados grupos para los que la integración de la terapia del plasma de donante convaleciente puede desafiar su integridad religiosa. Podría ser el caso de los testigos de Jehová, los cuales tienen una objeción cultural y religiosa a la donación y transfusión de sangre. En caso de presentarse este caso se debe tener en cuenta que no todos los testigos de Jehová asumen esta creencia y en caso de que el paciente se encontrara inconsciente es relevante la información recogida en documentos de directrices anticipadas sobre su rechazo al tratamiento y la opinión de la familia con la finalidad de preservar su autonomía (79).

También es importante considerar que es necesario proteger la privacidad de donantes y receptores que pudiese verse afectada con la implantación de esta tecnología. La identidad de los pacientes que se han recuperado de COVID-19 debe ser protegida para proteger la libertad de los individuos de abstenerse de hacer donaciones. Además, en las donaciones la identidad de donantes y receptores es confidencial. Para proteger la confidencialidad del donante, el almacenamiento debe realizarse usando números de identificación que no puedan ser identificados y garantizar la eliminación adecuada del plasma no utilizado. Por último, el acceso a las áreas donde se guardan los registros de los donantes se limita a personal autorizado (75, 76).

Principio de Justicia

**¿Cómo afecta la implantación o retirada de la tecnología a la distribución de los recursos sanitarios? ¿Cómo se tratan las tecnologías con problemas éticos similares en el sistema sanitario? ¿Existen factores que puedan impedir el acceso de un grupo o persona a la tecnología?**

Los costes de la donación de plasma dependen de la organización del proceso de donación. Variables como el personal y el número de dispositivos por ubicación pueden tener un impacto en el coste por unidad recogida. Además, en el caso del plasma convaleciente también se deben tener en cuenta los costes de identificación y contacto con el paciente y las pruebas de anticuerpos que son necesarias. Una revisión del coste económico del uso de plasma convaleciente realizada en Gales indica que el coste por unidad se sitúa en 412 libras (24). Además de los costes que puede requerir el uso del plasma convaleciente en detrimento de otros posibles tratamientos o tecnologías, el uso de la estructura y las máquinas de plasmaféresis pueden suponer la reasignación de recursos para otras enfermedades que utilizan el plasma o sus derivados como tratamiento, como aquellos pacientes que requieren inmunoglobulina intravenosa o factores de coagulación.

Además, es importante tener en cuenta que los ensayos diseñados para evaluar la efectividad y seguridad del plasma convaleciente presentaban ciertos factores de exclusión que podrían sesgar el acceso por edad, por estado de gestación o lactancia o por la presencia de determinadas comorbilidades como deficiencia selectiva de IgA. Pero un aspecto determinante que podría verse afectado es la disponibilidad de plasma. Antes de la aparición del SARS Cov-2 ya existía un déficit en las donaciones de plasma en los países europeos, que se suplía con plasma procedente de EEUU donde la donación no es altruista (77).

Teniendo en cuenta que la regulación española y que no todos los pacientes que han pasado COVID-19 serán aptos para la donación o querrán realizarla, podrían no existir suficientes recursos para tratar a todos los pacientes con plasma de donante convaleciente. Por lo tanto, sería necesario realizar una priorización de los pacientes que van a recibir el tratamiento, teniendo en cuenta los principios de justicia y equidad. Sin embargo, teniendo en cuenta el principio de triaje en situaciones de emergencias, se debe considerar el estado clínico y priorizar a aquellos con más posibilidades de beneficiarse del tratamiento (75).

El tratamiento con plasma convaleciente ya se ha utilizado en anteriores circunstancias. Un ejemplo es el caso del Ébola, para el que en 2014 la OMS elaboró un documento de análisis ético para su uso durante de la epidemia. En él se establece que, pese a la poca certeza de efectividad del tratamiento y teniendo en cuenta la mortalidad, la ausencia de un tratamiento eficaz y el bajo riesgo de efectos negativos, es éticamente aceptable el uso de este tratamiento en estas circunstancias. Se hace énfasis en el respeto a los derechos de donantes y receptores, en su autonomía y confidencialidad y en la necesidad de una elección justa de los participantes, en el mantenimiento de un balance riesgo-beneficio positivo y el altruismo como principios a seguir (76).



# 6. Discusión

## 6.1 Discusión de la metodología

El objetivo de este informe fue analizar la efectividad y seguridad del tratamiento con plasma de donante convaleciente en pacientes con COVID-19, así como las implicaciones de su implementación desde el punto de vista organizativo y ético.

Dado que en el marco de la red europea EUnetHTA se estaba realizando una revisión de la evidencia que se actualizaba mensualmente (*Rolling Collaborative Review*) y que respondía a la PICO planteada para este informe se tomó de referencia. El objetivo de estos documentos es el de informar sobre intervenciones que tienen ensayos clínicos en marcha. La RCR sobre plasma convaleciente se realizó en base a una iniciativa de meta-análisis en red.

Una vez valorada la relevancia y fiabilidad de la RCR, se decidió adoptar sus resultados para los dominios de efectividad y seguridad hasta su última actualización (mayo del 2021). Para los dominios de descripción del problema de salud y descripción y características de la tecnología fueron adaptados y ampliados con información reciente derivada de las principales guías y revisiones sistemática. Además, se consideró de interés abordar el dominio organizativo y ético (con evidencia actualizada hasta junio de 2021).

Con esta aproximación, para el análisis de efectividad se consideraron resultados de 10 ensayos clínicos aleatorizados que comparaban el plasma contra el tratamiento estándar solo o en combinación con placebo. Para el análisis de seguridad se consideraron 8 de los ECA seleccionados y 23 estudios observacionales. Para el dominio organizativo se analizaron los estudios incluidos para analizar la efectividad y seguridad. En el caso del dominio ético se consideraron 5 estudios.

Es importante considerar que, aunque se ha recuperado evidencia relevante para el análisis de los aspectos descritos, dado al importante volumen de estudios en marcha identificados (108 ensayos), en el caso de que la intervención continuará siendo de interés, podría considerarse la actualización del presente informe o el análisis de algún aspecto en particular

## 6.2. Discusión de los resultados de seguridad

En el análisis de la seguridad de la tecnología se incluyeron 7 ensayos clínicos aleatorizados y 23 estudios observacionales. Respecto a la variable que estudia el número de efectos adversos, se realizó un meta-análisis con 5 de los ECA que comparaban el tratamiento con plasma contra tratamiento estándar solo o en combinación con placebo de solución salina. No se obtuvo una diferencia significativa que nos permita obtener una conclusión de este análisis, aunque la certeza de la evidencia fue moderada, el valor del RR es cercano a la significación, por lo que es posible, que una vez se obtenga una mayor muestra se pudiera concluir a favor de la seguridad del tratamiento con plasma. El análisis por subgrupos tampoco mostró diferencias significativas; con una calidad de la evidencia fue baja o muy baja.

Respecto a los efectos adversos graves, se analizaron tres ECA con lo que se realizó un meta-análisis donde no se muestran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de intervención y control, con una calidad de la evidencia alta.

En el estudio Bajpai et al. se compara el tratamiento con plasma de donante convaleciente frente a tratamiento estándar y plasma congelado recogido antes de la aparición del SARS CoV-2. A la hora de analizar los efectos adversos es interesante la comparación con otro tipo de plasma, de forma que podríamos determinar si la administración del plasma convaleciente aumenta el riesgo o supone algún riesgo añadido al que de base tiene la administración de plasma estándar, como la posibilidad de una reacción alérgica, febril, TRALI o TACO, sin embargo, la baja muestra y la baja certeza de la evidencia no permite sacar conclusiones de los resultados.

En los estudios observacionales, los efectos adversos fueron descritos de forma muy heterogénea. Mientras algunos de los ensayos describen de forma más pormenorizada la posible relación entre los efectos adversos y el tratamiento con plasma (72), otros no describen esta asociación (62). En general, el número de efectos adversos fue bajo, no superando el 2% en los estudios con mayor muestra. El principal efecto adversos fueron las reacciones alérgicas leves, aunque también se detectaron casos de efectos adversos graves como TRALI, TACO o disnea grave, estos ocurrieron en una proporción pequeña de los casos. El informe adaptado para la realización de este estudio describe, dentro de los estudios observacionales, la mortalidad como variable dentro de la seguridad. Sin embargo, teniendo en cuenta que en los estudios analizados no se describe la mortalidad como causa del tratamiento con plasma, sino como mortalidad por todas las causas, no se ha considerado en este apartado.

TRALI y TACO son dos de los principales efectos adversos graves que han sido descritos en la literatura de transfusiones de plasma. Teniendo en cuenta las consecuencias derivadas de la COVID-19 se encuentran el daño pulmonar, hacer una relación inequívoca con la posible toxicidad derivada del tratamiento con plasma en individuos graves puede ser complicada. En consecuencia, es posible que algunos de los efectos adversos reportados representen la progresión natural de la enfermedad (72).

Como limitación se destaca la heterogeneidad con la que los resultados de los efectos adversos fueron recogidos, no todos los ensayos clínicos recogieron las mismas variables. En muy pocos se describe si existe una posible asociación entre el efecto adverso y el tratamiento con plasma, sino que únicamente se realiza una notificación de las reacciones observadas en el grupo con tratamiento y el control. Además, existen ECA que sí reportaron efectos adversos, pero no se incluyeron para el análisis realizado en la RCR, como es el caso de Horby et al. (49), probablemente debido la heterogeneidad de los datos en los diferentes estudios.

En conclusión, existe cierta incertidumbre sobre la seguridad de la tecnología, si bien teniendo en cuenta los resultados de los estudios observacionales y ECA, parece que el riesgo de efectos adversos y efectos adversos graves es bajo.

### 6.3. Discusión de los resultados de efectividad

Se analizaron los resultados reportados por 10 ECA para el análisis de efectividad. Para el estudio de la mortalidad como variable principal se realizó un meta-análisis con los resultados de los diez ECA. Pese a que no se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa, el resultado está muy cercano a la significación y la certeza de la evidencia fue considerada como moderada. No parece existir por tanto una asociación entre el tratamiento con plasma de donante convaleciente y la mortalidad por todas las causas en pacientes con COVID-19.

El mayor peso en el análisis de mortalidad se encuentra en el estudio RECOVERY publicados por Horby et al. (49), con 11558 del total de 12905 participantes que se analizaron en esta variable. Los resultados de este estudio muestran que el tratamiento con plasma no se asocia a un cambio en la mortalidad causada por SARS CoV-2 con un RR = 1 (0,93-1,07). Ninguno de los otros estudios mostró diferencias estadísticamente significativas respecto al análisis de la mortalidad por todas las causas. El estudio de Bajpai et al. (33) se analizó por separado, por utilizar como comparador tratamiento estándar y plasma congelado recogido antes del SARS CoV-2,

no encontrando tampoco diferencias estadísticamente significativas y con una certeza de la evidencia muy baja.

Como variables secundarias se analizaron número de pacientes dados de alta durante el seguimiento, la duración de la hospitalización en planta convencional y en críticos, la negativización del SARS CoV-2 y la progresión de la enfermedad.

Respecto al número de altas hospitalaria se obtuvo un RR=1 (0,95–1,05) con una certeza moderada de la evidencia. Dados los resultados parece no existir ninguna asociación en cuanto a esta variable, entre el tratamiento con plasma y el control. Estos resultados están en consonancia con las variables que midieron la duración de la estancia hospitalaria en las que, aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, los valores obtenidos están cercanos a la no significación. Cabe destacar que mientras la certeza de la evidencia fue baja en la duración de la hospitalización, fue considerada alta en el estudio de la duración de la hospitalización en críticos.

Además, se analizó como variable resultado la progresión de la enfermedad. Si bien a nivel general no se obtuvieron diferencias significativas, el resultado se encuentra cercano a la no significación. La muestra utilizada para el análisis fue de un tamaño elevado y la calidad de la evidencia se consideró moderada. Destaca en el análisis de esta variable el estudio de Libster et al.(51), que analiza la administración de plasma con altos títulos de anticuerpos, en pacientes de edad avanzada y con enfermedad leve en las primeras 72 horas desde el inicio de los síntomas. Los resultados muestran que el plasma convaleciente podría reducir la progresión a enfermedad severa (RR=0,52 (0,29–0,94)), si bien se debe tener en cuenta que el estudio cuenta con solo 160 participantes.

En último lugar, se analizó la variable de aclaramiento en tres de los ECA seleccionados. Los resultados del meta-análisis indican que la administración de plasma podría aumentar la negativización del SARS CoV-2 en PCR de forma significativa. Sin embargo, se debe plantear cuál es el significado clínico de este resultado, teniendo en cuenta que la administración del plasma no se asocia a un mayor número de altas hospitalarias y que no parece tener efecto sobre la mortalidad, la duración de la estancia hospitalaria o la progresión de la enfermedad.

Los resultados obtenidos se encuentran en consonancia con otras revisiones publicadas. Una revisión sistemática de la Cochrane, publicada en mayo de 2021, concluye con un alto nivel de certeza que el tratamiento con plasma no reduce la mortalidad por todas las causas y que supone un efecto nulo o mínimo en la mejoría clínica (80). Pese a que existen otras revisiones que concluyen que el plasma podría reducir la mortalidad y provocar una mejoría clínica (81), estas conclusiones están basadas con un número bajo de ECA o

sobre ensayos no aleatorizados y con una certeza de la evidencia baja. Otras revisiones incluyen igualmente que el tratamiento con plasma convaleciente no reduce la mortalidad (82, 83), ni encuentran diferencias significativas que varíen otras variables clínicas relevantes como la duración de la estancia hospitalaria o la reducción en la necesidad de ventilación mecánica (82).

El tratamiento con plasma convaleciente se ha utilizado en el pasado para tratar enfermedades emergentes en los que no se disponía de tratamiento, es el caso del SARS, MERS o Ébola. Estudios realizados con tratamiento con plasma de personas que han pasado específicamente esas enfermedades muestran resultados prometedores, aunque fueron pequeños, no aleatorizados y en gran medida descriptivos (4). Un meta-análisis de septiembre de 2020, que valoró los efectos del plasma convaleciente en pacientes con enfermedad respiratoria e incluyó ensayos sobre su uso en MERS, SARS, SARS CoV-2 y gripe, no encontró diferencias significativas respecto a la reducción de la mortalidad, la duración de la hospitalización ni la estancia en UCI (84). Por último, la iniciativa internacional denominada NMA-COVID ha realizado una revisión sistemática y meta-análisis que incluía 16 ECA, concluyendo una falta de asociación con respecto a la mejoría clínica y una falta de significación en la reducción de la mortalidad o en la progresión de la enfermedad (85).

En nuestro análisis se estudió un único ensayo sobre pacientes con enfermedad leve y en el que, pese a su limitado número de participantes (n=180) detectó una reducción significativa de la progresión a enfermedad severa (51). Por lo que podría ser posible que un inicio temprano del tratamiento, a los pocos días del inicio de síntomas, pudiera influir de forma positiva en el desarrollo de la enfermedad, aunque alguno de los estudios que han analizado esta indicación no han encontrado beneficio en cuanto a mortalidad, estancia hospitalaria o requerimiento de ventilación mecánica (86). Por lo tanto, sería necesario analizar más estudios que valoren si el momento en que se administra el plasma o la gravedad de la enfermedad pueden influir en su efectividad.

## 6.4. Discusión de los aspectos organizativos

La extracción de plasma requiere la organización de la recolección y almacenamiento. También es necesario establecer los protocolos necesarios para realizar las donaciones siguiendo los estándares actuales de seguridad. Otro aspecto a considerar es que en la mayor parte de los ECA analizados utilizaron como criterio de exclusión tener menos de 18 años o estar embarazada, por lo que en el caso de aplicarse la tecnología sería necesario realizar estudios que evaluaran la implementación en estos grupos de la población.

En cuanto a la donación, se incluyó como criterio que ésta fuese realizada por hombres o mujeres nulíparas. En el caso de mujeres que hubiesen pasado por alguna gestación, debían contar con una prueba de anticuerpos anti HLA negativo. Sin tener en cuenta el tratamiento con plasma en pacientes COVID-19, las donaciones de plasma son deficitarias en nuestro país (77). Por tanto, al necesitar captar al máximo número de donantes, podría ser necesario realizar esta determinación de anticuerpos a las mujeres que hubiesen pasado por algún embarazo.

Pese a que no hemos analizado los aspectos económicos en este informe, una revisión de costes en Gales estableció en 412 libras (480 euros) la unidad de plasma convaleciente, que se estableció en 250 ml, teniendo en cuenta la maquinaria, el personal, los costes por la titulación de anticuerpos y la identificación de los donantes (39). Este coste podría verse incrementado por otros factores que no se hubiesen tenido en cuenta, como la detección de anticuerpos anti-HLA en mujeres o la titulación posterior de anticuerpos en los pacientes receptores del tratamiento si se quisiese testar su presencia. Además, como hemos comentado, las dosis y las pautas administradas fueron muy heterogéneas por lo que esta cantidad podría variar en función de la aplicación final de la tecnología.

## 6.5. Discusión de los aspectos éticos

Una pandemia supone multitud de retos desde el punto de vista ético para los sistemas sanitarios como la toma de decisiones de salud pública de acuerdo a la evidencia científica, restringir al mínimo las medidas coercitivas e intrusivas, garantizar la información y la comunicación a la ciudadanía, asegurar la equidad y el respeto a las personas y la solidaridad como principios a seguir (87). Otro de los retos, tanto para el sistema sanitario como para los profesionales y los pacientes es la toma de decisiones con respecto a los tratamientos disponibles para la COVID-19. Desde el inicio de la pandemia, dada la necesidad de disponer de alternativas terapéuticas eficaces, comenzaron a publicarse rápidamente estudios sobre diferentes tratamientos. Esto ha supuesto un avance relevante en el área, pero también ha llevado a debates controvertidos sobre posibles tratamientos para la COVID-19. Un ejemplo es el caso de la hidroxicloroquina en los que inicialmente científicos y líderes políticos animaban a utilizarlo (88), pero que se acabó descartando como tratamiento de los pacientes con COVID-19 (4, 25).

Desde el punto de vista de la ética de la investigación también se han producido situaciones complejas que planteaban la pertinencia de algunos estudios, como el aumento del número de investigaciones que no incluían enfoques de colaboración y carecían de priorización o coordinación, la

demanda de prolongación de dichos estudios para lograr el reclutamiento de un número suficiente de participantes, la posible sobresolicitación de pacientes para su participación, y otros factores como la naturaleza, el contenido y los plazos para obtener resultados (89).

Los principales aspectos éticos a tener en cuenta en el análisis de las implicaciones éticas de la intervención con plasma están relacionados con la garantía del principio de autonomía y del de beneficencia y no maleficencia, aunque los aspectos relacionados con el principio de justicia también deben considerarse.

Tanto la autonomía del donante como la del paciente deben ser consideradas. El procedimiento de consentimiento informado debe ser adecuado, y en caso de que el paciente esté crítico y no pueda otorgarlo, lo harán sus allegados por representación. El consentimiento incluirá información concisa, detallada y de fácil comprensión sobre el balance riesgo beneficio de la intervención.

En relación al principio de justicia, un aspecto relevante podría ser el problema de suministro de plasma. Antes de la aparición de SARS CoV-2 ya existía un estado deficitario de plasma que se suplía con donaciones de EEUU (77). Esto podría suponer dos problemas a nivel ético. Por un lado, de acuerdo a la legislación española, las donaciones deben ser altruistas, sin poder ofrecer una compensación. Sin embargo, este aspecto podría no cumplirse si las necesidades de suministro se cubren con plasma de países que sí realizan una compensación. Por ello, en caso de decidirse su implementación, sería necesario aumentar el número de donaciones en nuestro país, realizando campañas para aumentar la concienciación y la información de la ciudadanía.

Por otro lado, el déficit de plasma podría suponer un conflicto ético relacionado con la equidad. Teniendo en cuenta que, como se ha comentado anteriormente, podría no contarse con suficiente plasma de pacientes que han superado la COVID-19 como para tratar a todos los enfermos de SARS CoV-2. Sería necesario realizar una priorización de los pacientes que van a ser tratados, lo que supondría un conflicto sobre los pacientes que no lo reciban.

## 7. Conclusiones

La evidencia científica sugiere que el uso de plasma de donante convaleciente no disminuye la mortalidad en los pacientes hospitalizados con COVID-19, independientemente de que la enfermedad sea moderada o grave. Además, los estudios sugieren que el tratamiento no tiene efecto sobre el número de altas hospitalarias y no reduce el tiempo hospitalización general, ni en unidades de críticos. En cuanto a la progresión clínica de la enfermedad, el tratamiento con plasma tampoco parece suponer una mejoría. Todo ello, pese a que sí parece suponer una reducción en el tiempo de negativización en PCR del SARS CoV-2.

Uno de los estudios analizados sugiere una reducción de la progresión a enfermedad severa en pacientes con enfermedad leve y edad mayor de 75 años o entre 65 y 75 años con comorbilidades, tratados con plasma de forma precoz. Sin embargo, estos resultados deben ser tomados con precaución ya que el estudio incluyó solo 160 participantes y presentaba un riesgo de sesgo alto. Sería necesaria la valoración de otros ensayos que estudien esta indicación.

En cuanto a la seguridad de la tecnología existe cierta incertidumbre pese a que no parece existir un aumento del riesgo de eventos adversos. El análisis de los ECA no sugiere un aumento de efectos adversos, pero no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos que permitan hacer una valoración concluyente. La revisión de los estudios observacionales detectó los efectos adversos y efectos adversos graves esperables con cualquier otra terapia con uso de plasma, principalmente TACO, TRALI o reacciones alérgicas leves.

En conclusión, de acuerdo a la evidencia analizada, el plasma convaleciente no parece ser efectivo como tratamiento frente a la COVID-19. Si fuera de interés, sería necesario realizar una valoración más exhaustiva sobre el uso del plasma como tratamiento temprano en pacientes con enfermedad leve.



## Autoría:

Alba Regueira Castro. Servicio de Medicina Preventiva. Complejo Hospitalario de Ourense. Servizo Galego de Saúde.

Yolanda Triñanes Pego. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del conocimiento en Salud, ACIS.

María José Faraldo Vallés. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS.

Teresa Mejuto Martí. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del conocimiento en Salud, ACIS.

## Secretaría:

Cristina Rey Varela. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del conocimiento en Salud, ACIS.

Noemí Raña Villar. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del conocimiento en Salud, ACIS.

## Revisión externa:

María Isabel Ferreiro Cadahía. Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.

Laura Quintas Lorenzo. Asociación Galega de Hemofilia.

## Agradecimientos:

La Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS agradece a los revisores externos su colaboración desinteresada y los comentarios aportados. También agradece la participación de Marisa López García y Carmen Albo López en la puntuación de las variables de resultado.

# Declaración de intereses:

Los autores y revisores externos de este documento declaran que no ha existido ningún tipo de conflicto de interés en su realización.

# Referencias bibliográficas

1. World Health Organization. COVID-19 Weekly Epidemiological Update Geneva: WHO; 2021 [consultado 20 mar 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update--2-march-2021>.
2. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Actualización nº 325. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19) [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2021 [consultado 13 mar 2021]. Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Actualizacion\\_325\\_COVID-19.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Actualizacion_325_COVID-19.pdf).
3. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Información científica-técnica. Enfermedad por coronavirus, COVID-19. Madrid: Ministerio de Sanidad, 2021. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/ITCoronavirus.pdf>.
4. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Chi-Chung Cheng V, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Arlington: IDSA, 2021. [consultado 13 oct 2022]. Disponible en: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>.
5. Health Technology Wales (HTW), Department of Epidemiology Lazio Regional Health Service (DEPLazio). Convalescent Plasma Treatment for the treatment of COVID-19. Diemen: EUnetHTA, 2021. [consultado 12 mar 2021]. Disponible en: [https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2021/05/EUnetHTA-Covid-19\\_RCR01\\_Convalescent-Plasma-Therapy\\_v10.0.pdf?x69613](https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2021/05/EUnetHTA-Covid-19_RCR01_Convalescent-Plasma-Therapy_v10.0.pdf?x69613).
6. World Health Organization. Clinical management of COVID-19 patients: Living guidance. Geneva: WHO, 2021. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>.
7. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections-More Than Just the Common Cold. *Jama*. 2020;323(8):707-8. PubMed PMID: 31971553.
8. World Health Organization. Genomic sequencing of SARS-CoV-2: a guide to implementation for maximum impact on public health. Geneva: WHO, 2021. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240018440>.
9. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(3):141-54. PubMed PMID: 33024307.
10. Unidad técnica de codificación CIE-10-ES. Cuadernos de Codificación CIE-10-ES. Monográfico COVID-19. Actualización procedimientos de reconstrucción mamaria. Preguntas a la Unidad Madrid: Ministerio de Sanidad, 2020. Informe Nº.: 9. Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/normalizacion/CIE10/2020\\_Cuaderno\\_9\\_COVID19.pdf](https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/normalizacion/CIE10/2020_Cuaderno_9_COVID19.pdf).

11. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Maryland: National Institutes of Health, 2021. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
12. Machhi J, Herskovitz J, Senan AM, Dutta D, Nath B, Oleynikov MD, et al. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2020;15(3):359-86. PubMed PMID: 32696264.
13. Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, Andres M, Ramos JM, Arenas-Jiménez J, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *J Infect*. 2021. PubMed PMID: 33450302.
14. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *Jama*. 2020;324(6):603-5. PubMed PMID: 32644129.
15. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, Billig Rose E, Shapiro NI, Files DC, et al. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network - United States, March-June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(30):993-8. PubMed PMID: 32730238.
16. Ngai JC, Ko FW, Ng SS, To KW, Tong M, Hui DS. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. *Respirology*. 2010;15(3):543-50. PubMed PMID: 20337995.
17. Ahmed H, Patel K, Greenwood DC, Halpin S, Lewthwaite P, Salawu A, et al. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: A systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med*. 2020;52(5):jrm00063. PubMed PMID: 32449782.
18. SeyedAlinaghi S, Afsahi AM, MohsseniPour M, Behnezhad F, Salehi MA, Barzegary A, et al. Late Complications of COVID-19; a Systematic Review of Current Evidence. *Arch Acad Emerg Med*. 2021;9(1):e14. PubMed PMID: 33681819.
19. Zhang J, Lu H, Zeng H, Zhang S, Du Q, Jiang T, et al. The differential psychological distress of populations affected by the COVID-19 pandemic. *Brain Behav Immun*. 2020;87:49-50. PubMed PMID: 32304883.
20. European Centre for Disease Prevention and Control. Case definition for coronavirus disease 2019 (COVID-19) [Internet]. ECDC; 2020 [consultado 16 mar 2021]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/surveillance/case-definition>.
21. Instituto de Salud Carlos III. Estrategia de detección precoz, vigilancia y control de covid-19. Madrid: Ministerio de Sanidad, 2021. [consultado 11 mar 2021]. Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID19\\_Estrategia\\_vigilancia\\_y\\_control\\_e\\_indicadores.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID19_Estrategia_vigilancia_y_control_e_indicadores.pdf).

22. Centers for disease control and prevention. Interim clinical guidance for management of patients with confirmed coronavirus disease (COVID-19) [Internet]. Atlanta: CDC; 2021 [consultado 13 oct 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>.
23. Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. Melbourne: Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce, 2021. [consultado 12 mar 2021]. Disponible en: <https://covid19evidence.net.au/>.
24. National Institute of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Maryland: NIH, 2021. [consultado 11 mar 2021]. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
25. World Health Organization. Therapeutics and COVID-19: living guideline. Geneva: WHO, 2020. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/therapeutics-and-covid-19-living-guideline>.
26. Fabricius MM, Dandachi D. COVID-19 Convalescent Plasma: from donation to treatment - A Systematic Review & Single Center Experience. *Mo Med.* 2021;118(1):74-80. PubMed PMID: 33551490.
27. Casadevall A, Pirofski LA. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest.* 2020;130(4):1545-8. PubMed PMID: 32167489.
28. Comité Científico para la Seguridad Transfusional. Recomendaciones para la obtención de plasma de donantes convalecientes de la Enfermedad del Coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) Madrid: Ministerio de Sanidad 2020. Disponible en: [https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID-19\\_RecPlasma\\_donantes.pdf](https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID-19_RecPlasma_donantes.pdf).
29. European Commission. An EU programme of COVID-19 convalescent plasma collection and transfusion: Guidance on collection, testing, processing, storage, distribution and monitored use. Bruselas: European Commission, 2021. [consultado 10 mar 2021]. Disponible en: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/blood\\_tissues\\_organs/docs/guidance\\_plasma\\_covid19\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/blood_tissues_organs/docs/guidance_plasma_covid19_en.pdf).
30. Restrepo C, Márquez E, Sanz M. Plasmaféresis terapéutica, tipos, técnica e indicaciones en medicina interna Therapeutic plasma exchange: types, techniques and indications in internal medicine. 2009.
31. WHO recommendations for the production, control and regulation of human plasma for fractionation. Adopted by the 56th meeting of the WHO Expert Committee on Biological Standardization, 24-28 October 2005. Geneva: WHO. [consultado 10 mar 2021]. Disponible en: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/blood-products/ecbs-2005-annex-4-human-plasma-fractionation.pdf?sfvrsn=50177626\\_2&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/blood-products/ecbs-2005-annex-4-human-plasma-fractionation.pdf?sfvrsn=50177626_2&download=true).

32. Real Decreto 1088/2005, de 16 de septiembre, por el que se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión. Boletín Oficial del Estado, núm 225 (20 de septiembre de 2005).
33. 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. 2020:2020.10.25.20219337.
34. 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. PubMed PMID: 16940336.
35. Health Information and Quality Authority. Convalescent plasma for the treatment of COVID-19. Health Technology Assessment Scoping Review. Dublin: Health Information and Quality Authority; 2020
36. 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. PubMed PMID: 25030060.
37. 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. PubMed PMID: 32253318.
38. 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;92(10):1890-901. PubMed PMID: 32293713.
39. Health Technology Wales. Convalescent plasma: A costing review. Cardiff: Health Technology Wales, 2020. [consultado 10 mar 2021]. Disponible en: <https://www.healthtechnology.wales/wp-content/uploads/2020/05/Convalescent-plasma-A-costing-review.pdf>.
40. Team ERCRRA. Convalescent Plasma Treatment for the treatment of COVID-19. Diemen: EUnetHTA, 2021. Informe N°.: RCR01. [consultado 13 mar 2021]. Disponible en: [www.eunetha.eu](http://www.eunetha.eu).
41. Puñal-Riobóo J, Baños Álvarez E, Varela Lema L, Castillo Muñoz MA, Atienza Merino G, Ubago Pérez R, et al. Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2016. [consultado 13 mar 2021]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/20.500.11940/9007>.
42. EUnetHTA Joint Action 2, Work Package 8. Core Model® version 3 2016 [consultado 13 mar 2021]. Disponible en: [www.htacoremodel.info/BrowseModel.aspx](http://www.htacoremodel.info/BrowseModel.aspx).

43. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.*64(4):401-6.
44. 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:m3939. PubMed PMID: 33093056.
45. AlQahtani M, Abdulrahman A, Almadani A, Alali SY, Al Zamrooni AM, Hejab AH, et al. Randomized controlled trial of convalescent plasma therapy against standard therapy in patients with severe COVID-19 disease. *Sci Rep.* 2021;11(1):9927. PubMed PMID: 33976287.
46. Avendaño-Solà C, Ramos-Martínez A, Muñoz-Rubio E, Ruiz-Antorán B, de Molina RM, Torres F, et al. Convalescent Plasma for COVID-19: A multicenter, randomized clinical trial. *medRxiv.* 2020.
47. Gharbharan A, Jordans CCE, Geurtsvankessel C, den Hollander JG, Karim F, Mollema FPN, et al. Convalescent Plasma for COVID-19. A randomized clinical trial. *medRxiv.* 2020:2020.07.01.20139857.
48. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2020;324(5):460-70. PubMed PMID: 32492084.
49. 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. *Lancet.* 2021;397(10289):2049-59.
50. 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.* 2020:2020.11.25.20237883.
51. 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. *N Engl J Med.* 2021;384(7):610-8. PubMed PMID: 33406353.
52. 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. *N Engl J Med.* 2021;384(7):619-29. PubMed PMID: 33232588.
53. Dai W, Wu J, Li T, Shen J, Pang R, Luo T, et al. Clinical outcomes for COVID-19 patients with diabetes mellitus treated with convalescent plasma transfusion in Wuhan, China. *J Med Virol.* 2021;93(4):2321-31. PubMed PMID: 33289151.

54. 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. PubMed PMID: 33157066.
55. Abolghasemi H, Eshghi P, Cheraghali AM, Imani Fooladi AA, Bolouki Moghaddam F, Imanizadeh S, et al. Clinical efficacy of convalescent plasma for treatment of COVID-19 infections: Results of a multicenter clinical study. *Transfus Apher Sci.* 2020;59(5):102875. PubMed PMID: 32694043.
56. Alsharidah S, Ayed M, Ameen RM, Alhuraish F, Rouheldeen NA, Alshammari FR, et al. COVID-19 convalescent plasma treatment of moderate and severe cases of SARS-CoV-2 infection: A multicenter interventional study. *Int J Infect Dis.* 2021;103:439-46. PubMed PMID: 33285283.
57. Enzmann MO, Erickson MP, Grindeland CJ, Lopez SMC, Hoover SE, Leedahl DD. Treatment and preliminary outcomes of 150 acute care patients with COVID-19 in a rural health system in the Dakotas. *Epidemiol Infect.* 2020;148:e124. PubMed PMID: 32605683.
58. Moniuszko-Malinowska A, Czupryna P, Zarębska-Michaluk D, Tomaszewicz K, Pancewicz S, Rorat M, et al. Convalescent Plasma Transfusion for the Treatment of COVID-19-Experience from Poland: A Multicenter Study. *J Clin Med.* 2020;10(1). PubMed PMID: 33374333.
59. Pappa V, Bouchla A, Terpos E, Thomopoulos TP, Rosati M, Stellas D, et al. A Phase II Study on the Use of Convalescent Plasma for the Treatment of Severe COVID-19- A Propensity Score-Matched Control Analysis. *Microorganisms.* 2021;9(4). PubMed PMID: 33920489.
60. Salazar E, Christensen PA, Graviss EA, Nguyen DT, Castillo B, Chen J, et al. Treatment of Coronavirus Disease 2019 Patients with Convalescent Plasma Reveals a Signal of Significantly Decreased Mortality. *Am J Pathol.* 2020;190(11):2290-303. PubMed PMID: 32795424.
61. Tworek A, Jaroń K, Uszyńska-Kałuża B, Rydzewski A, Gil R, Deptała A, et al. Convalescent plasma treatment is associated with lower mortality and better outcomes in high-risk COVID-19 patients - propensity-score matched case-control study. *Int J Infect Dis.* 2021;105:209-15. PubMed PMID: 33607305.
62. Xia X, Li K, Wu L, Wang Z, Zhu M, Huang B, et al. Improved clinical symptoms and mortality among patients with severe or critical COVID-19 after convalescent plasma transfusion. *Blood.* 2020;136(6):755-9. PubMed PMID: 32573724.
63. Liu M, Chen Z, Dai MY, Yang JH, Chen XB, Chen D, et al. Lessons learned from early compassionate use of convalescent plasma on critically ill patients with Covid-19. *Transfusion.* 2020;60(10):2210-6. PubMed PMID: 32770691.



64. Pal P, Ibrahim M, Niu A, Zvezdaryk KJ, Tatje E, Robinson WRt, et al. Safety and efficacy of COVID-19 convalescent plasma in severe pulmonary disease: A report of 17 patients. *Transfus Med.* 2020. PubMed PMID: 33073895.
65. Bradfute SB, Hurwitz I, Yingling AV, Ye C, Cheng Q, Noonan TP, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Neutralizing Antibody Titers in Convalescent Plasma and Recipients in New Mexico: An Open Treatment Study in Patients With Coronavirus Disease 2019. *J Infect Dis.* 2020;222(10):1620-8. PubMed PMID: 32779705.
66. Chen S, Lu C, Li P, Wang L, Wang H, Yang Q, et al. Effectiveness of Convalescent Plasma for Treatment of COVID-19 Patients. *medRxiv.* 2020:2020.08.02.20166710.
67. Perotti C, Baldanti F, Bruno R, Del Fante C, Seminari E, Casari S, et al. Mortality reduction in 46 severe Covid-19 patients treated with hyperimmune plasma. A proof of concept single arm multicenter trial. *Haematologica.* 2020;105(12):2834-40. PubMed PMID: 33256382.
68. Al Hashmi H, Alawami D, Zaidi SZA, Alshehry NF, Alzahrani HA, Zaidi ARZ, et al. A National Collaborative Multicenter Phase II Study for Potential Safety Efficacy of Convalescent Plasma to Treat Severe COVID-19 Patients. *Blood.* 2020;136(Sup 1):42-3.
69. Hartman WR, Hess AS, Connor JP. Hospitalized COVID-19 patients treated with convalescent plasma in a mid-size city in the Midwest. *Transl Med Commun.* 2020;5(1):17. PubMed PMID: 33072871.
70. Hegerova L, Gooley TA, Sweerus KA, Maree C, Bailey N, Bailey M, et al. Use of convalescent plasma in hospitalized patients with COVID-19: case series. *Blood.* 2020;136(6):759-62. PubMed PMID: 32559767.
71. Joyner MJ, Senefeld JW, Klassen SA, Mills JR, Johnson PW, Theel ES, et al. Effect of Convalescent Plasma on Mortality among Hospitalized Patients with COVID-19: Initial Three-Month Experience. *medRxiv.* 2020. PubMed PMID: 32817978.
72. Joyner MJ, Wright RS, Fairweather D, Senefeld JW, Bruno KA, Klassen SA, et al. Early safety indicators of COVID-19 convalescent plasma in 5000 patients. *J Clin Invest.* 2020;130(9):4791-7. PubMed PMID: 32525844.
73. Faqihi F, Alharthy A, Alodat M, Kutsogiannis DJ, Brindley PG, Karakitsos D. Therapeutic plasma exchange in adult critically ill patients with life-threatening SARS-CoV-2 disease: A pilot study. *J Crit Care.* 2020;60:328-33. PubMed PMID: 32763058.
74. Morath C, Weigand MA, Zeier M, Speer C, Tiwari-Heckler S, Merle U. Plasma exchange in critically ill COVID-19 patients. *Crit Care.* 2020;24(1):481. PubMed PMID: 32753056.
75. Munir MA, Tandiabang PA, Setyawati T, Basry A, Cyio AD, Rahman N. Bioethical perspective of convalescent plasma therapy for COVID-19: A systematic review. *Transfus Clin Biol.* 2021. PubMed PMID: 33839300.

76. World Health Organization. Ethics of using convalescent whole blood and convalescent plasma during the Ebola epidemic. Geneva: WHO, 2015. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/161912/WHO-HIS\\_KER\\_GHE\\_15.1\\_eng.pdf;jsessionid=7571E5408DACC9F74BA0D687ECFAAB81?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/161912/WHO-HIS_KER_GHE_15.1_eng.pdf;jsessionid=7571E5408DACC9F74BA0D687ECFAAB81?sequence=1).
77. Ethics and plasma donation: an overview [Monografía en internet]. Barcelona: Fundació Víctor Grífols i Lucas; 2018. Disponible en: [https://www.fundaciogrifols.org/documents/4662337/46347319/q47\\_eng/c22a1e0f-f7a5-4673-bfe2-5e262d9a957b](https://www.fundaciogrifols.org/documents/4662337/46347319/q47_eng/c22a1e0f-f7a5-4673-bfe2-5e262d9a957b).
78. Masser BM, Ferguson E, Thorpe R, Lawrence C, Davison TE, Hoad V, et al. Motivators of and barriers to becoming a COVID-19 convalescent plasma donor: A survey study. *Transfus Med*. 2020. PubMed PMID: 33368777.
79. McInroy A. Blood transfusion and Jehovah's Witnesses: the legal and ethical issues. *Br J Nurs*. 2005;14(5):270-4. PubMed PMID: 15902041.
80. Piechotta V, Iannizzi C, Chai KL, Valk SJ, Kimber C, Dorando E, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;(5). PubMed PMID: 34013969.
81. Sarkar S, Soni KD, Khanna P. Convalescent plasma is a clutch at straws in COVID-19 management! A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2021;93(2):1111-8. PubMed PMID: 32776573.
82. 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. PubMed PMID: 33635310.
83. Wang Y, Huo P, Dai R, Lv X, Yuan S, Zhang Y, et al. Convalescent plasma may be a possible treatment for COVID-19: A systematic review. *Int Immunopharmacol*. 2021;91:107262. PubMed PMID: 33338863.
84. Vegivinti CTR, Pederson JM, Saravu K, Gupta N, Evanson KW, Kamrowski S, et al. Efficacy of convalescent plasma therapy for COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Apher*. 2021. PubMed PMID: 33544910.
85. COVID-NMA. The COVID-NMA initiative [Internet]. 2021 [consultado 28 may 2021]. Pharmacologic treatments for COVID-19 patients: Convalescent plasma vs Standard care/Placebo; [aprox 2 pantallas]. Disponible en: [https://covid-nma.com/living\\_data/index.php?allcomp#comparisons\\_div](https://covid-nma.com/living_data/index.php?allcomp#comparisons_div).
86. Balcells ME, Rojas L, Le Corre N, Martínez-Valdebenito C, Ceballos ME, Ferrés M, et al. Early versus deferred anti-SARS-CoV-2 convalescent plasma in patients admitted for COVID-19: A randomized phase II clinical trial. *PLoS Med*. 2021;18(3):e1003415. PubMed PMID: 33657114.
87. Vizcaíno G, Esparza J. Perspectiva de los dilemas éticos relacionados con la pandemia covid-19. *Investigación Clínica*. 2020;61(4):393-405.

88. Santillán-García A, Ferrer-Arnedo C. Consideraciones éticas durante las crisis sanitarias: a propósito de la pandemia por el coronavirus SARS-CoV-2. *Rev Esp Salud Publica*. 2020;94. PubMed PMID: 33154346.
89. Bahans C, Leymarie S, Malauzat D, Girard M, Demiot C. Ethical considerations of the dynamics of clinical trials in an epidemic context: Studies on COVID-19. *Ethics Med Public Health*. 2021;16:100621. PubMed PMID: 33349794.

# Anexos

## Anexo A. Estrategias de búsqueda bibliográfica

### Revisiones sistemáticas

Pubmed

#6 #1 AND #4 Filters: Systematic Review

#5 #1 AND #4

#4 #2 AND #3

#3 convalesce\* [TW] OR hyperimmun\* [TW]

#2 plasm\* [TW] OR seru\* [TW] OR serotherap\* [TW]

#1 “coronavirus”[TW] OR “corona virus”[TW] OR “nCov”[TW] OR “2019 ncov”[TW] OR “Covid-19”[TW] OR “Covid 19”[TW] OR “Covid19”[TW] OR “Cov19”[TW] OR “SARS-COV-2”[TW] OR “SARS-Cov”[TW] OR “MERS-Cov”[TW] OR “Coronaviruses”[TW] OR “Severe Acute Respiratory Syndrome”[TW])

Embase

1. (coronavirus or “corona virus” or nCov or “2019 ncov” or covid-19 or “Covid 19” or Covid19 or Cov19 or SARS-COV-2 or SARS-Cov or MERS-Cov or coronaviruses or “Severe Acute Respiratory Syndrome”).ab,sh,ti.

2. (plasm\* or seru\* or serotherap\*).ti,ab,sh,kw.

3. convalesc\*.ti,ab,sh,kw.

4. hyperimmun\*.ti,ab,sh,kw.

5. 3 or 4

6. 2 and 5

7. 1 and 6

8. (systematic adj3 review).ti,ab,sh,kw.

9. “systematic review”.ti,ab,sh,kw.

10. 8 or 9

11. 7 and 10

Cochrane

#1 (coronavirus OR "corona virus" OR nCov OR "2019 ncov" OR "Covid-19" OR "Covid 19" OR "Covid19" OR "Cov19" OR "SARS-COV-2" OR "SARS-Cov" OR "MERS-Cov" OR "Coronaviruses" OR "Severe Acute Respiratory Syndrome"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#2 (plasm\* OR seru\* OR serotherap\*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#3 (convalesce\* OR hyperimmun\*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#4 #2 AND #3

#5 #1 AND #4

WOS

#9 #1 AND #8

# 8 #7 OR #6

# 7 TS=(Systematic NEAR Review) OR TI=(Systematic NEAR Review)

# 6 TS="Systematic Review" OR TI="Systematic Review"

# 5 #4 AND #1

# 4 #3 AND #2

# 3 TS=(Convalescen\* OR hyperimmun\*) OR TI==(Convalescen\* OR hyperimmun\*)

# 2 TS=(Plasm\* OR Seru\* OR serotherap\*) OR TI==(Plasm\* OR Seru\* OR serotherap\*)

# 1 TS=(coronavirus or "corona virus" or nCov or "2019 ncov" or covid-19 or "Covid 19" or Covid19 or Cov19 or SARS-COV-2 or SARS-Cov or MERS-Cov or coronaviruses or "Severe Acute Respiratory Syndrome") OR TI=(coronavirus or "corona virus" or nCov or "2019 ncov" or covid-19 or "Covid 19" or Covid19 or Cov19 or SARS-COV-2 or SARS-Cov or MERS-Cov or coronaviruses or "Severe Acute Respiratory Syndrome")

## Aspectos éticos plasma hiperimmune

Pubmed

1 ("coronavirus"[Text Word] OR "corona virus"[Text Word] OR "nCov"[Text Word] OR "2019 ncov"[Text Word] OR "covid 19"[Text Word] OR "covid 19"[Text Word] OR "Covid19"[Text Word] OR "Cov19"[Text

Word] OR “SARS-COV-2”[Text Word] OR “SARS-Cov”[Text Word] OR “MERS-Cov”[Text Word] OR “Coronaviruses”[Text Word] OR “Severe Acute Respiratory Syndrome”[Text Word])

2 ((“plasm\*”[Text Word] OR “seru\*”[Text Word] OR “serotherap\*”[Text Word]) AND (“convalesce\*”[Text Word] OR “hyperimmun\*”[Text Word]))

3 1 AND 2

4 ethic\*[Title/Abstract] OR bioethic\*[Title/Abstract] OR moral\*[Title/Abstract] OR religio\*[Title/Abstract] OR “human rights”[Title/Abstract] OR beneficence[Title/Abstract] OR “non-maleficence”[Title/Abstract] OR consequenc\*[Title/Abstract]

5 3 AND 4

Embase

1 (coronavirus or “corona virus” or nCov or “2019 ncov” or covid-19 or “Covid 19” or Covid19 or Cov19 or SARS-COV-2 or SARS-Cov or MERS-Cov or coronaviruses or “Severe Acute Respiratory Syndrome”).ab,sh,ti.

2 (plasma\* or seru\* or blood or serotherap\*).ab,kw,sh,ti.

3 (convalesce\* or hyperimmun\*).ab,kw,sh,ti.

4 2 and 3

5 1 and 4

6 (ethic\* or bioethic\* or moral\*OR religi\* or “human rights” or beneficence or “non-maleficence” or consequenc\*).ab,ti.

7 5 and 6

WOS

#6 #4 AND #5

#5 TS=(ethic\* OR bioethic\* OR moral\*OR religi\* OR “human rights” OR beneficence OR “non-maleficence” OR consequenc\*) OR TI=(ethic\* OR bioethic\* OR moral\*OR religi\* OR “human rights” OR beneficence OR “non-maleficence” OR consequenc\*) OR AB=(ethic\* OR bioethic\* OR moral\*OR religi\* OR “human rights” OR beneficence OR “non-maleficence” OR consequenc\*)

#4 #3 AND #2

#3 TS=(Convalescen\* OR hyperimmun\*) OR TI==(Convalescen\* OR hyperimmun\*)

# 2 TS=(Plasm\* OR Seru\* OR serotherap\*) OR TI==(Plasm\* OR Seru\* OR serotherap\*)

# 1 TS=(coronavirus or "corona virus" or nCov or "2019 ncov" or covid-19 or "Covid 19" or Covid19 or Cov19 or SARS-COV-2 or SARS-Cov or MERS-Cov or coronaviruses or "Severe Acute Respiratory Syndrome") OR TI=(coronavirus or "corona virus" or nCov or "2019 ncov" or covid-19 or "Covid 19" or Covid19 or Cov19 or SARS-COV-2 or SARS-Cov or MERS-Cov or coronaviruses or "Severe Acute Respiratory Syndrome")

3 Ética COVID-19

Pubmed

1 ("coronavirus"[Text Word] OR "corona virus"[Text Word] OR "nCov"[Text Word] OR "2019 ncov"[Text Word] OR "covid 19"[Text Word] OR "covid 19"[Text Word] OR "Covid19"[Text Word] OR "Cov19"[Text Word] OR "SARS-COV-2"[Text Word] OR "SARS-Cov"[Text Word] OR "MERS-Cov"[Text Word] OR "Coronaviruses"[Text Word] OR "Severe Acute Respiratory Syndrome"[Text Word])

2 "aspect\*"[Title/Abstract] OR "principle\*"[Title/Abstract] OR "consideration\*"[Title/Abstract]

3 ("ethic\*"[AllFields]OR"bioethic\*"[AllFields]OR"religi\*"[AllFields] OR "moral\*"[All Fields] OR "etnic\*"[All Fields]) AND ("ethic\*"[Title] OR "bioethic\*"[Title] OR "religi\*"[Title] OR "moral\*"[Title] OR "etnic\*"[Title])

4 2 AND 3

5 1 AND 4

Embase

1 (coronavirus or "corona virus" or nCov or "2019 ncov" or covid-19 or "Covid 19" or Covid19 or Cov19 or SARS-COV-2 or SARS-Cov or MERS-Cov or coronaviruses or "Severe Acute Respiratory Syndrome").ab,sh,ti.

2 (aspect\* or principle\* or consideration\*).ab,ti.

3 (ethic\* or bioethic\* or religi\* or moral\* or Etnic\*).ab,kw,sh,ti.

4 2 and 3

5 1 and 4

WOS

# 5 #4 AND #1

# 4 #3 AND #2

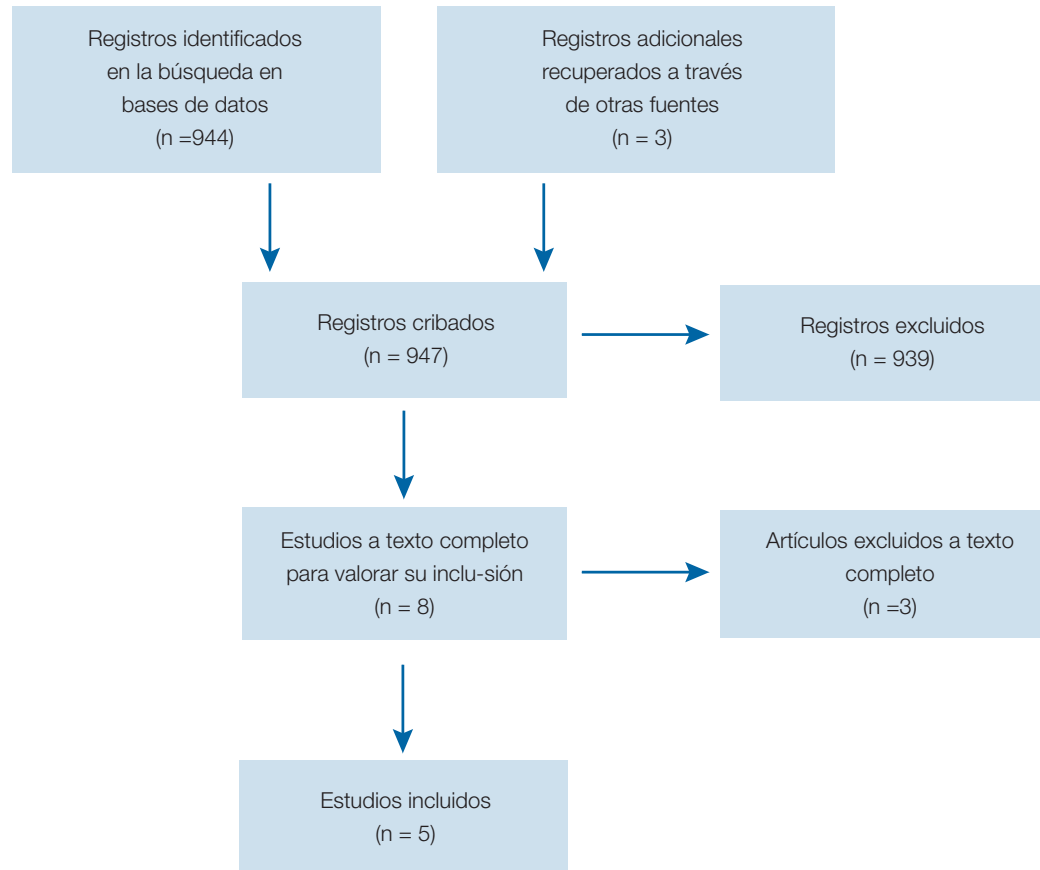
# 3 TS=(aspect\* or principle\* or consideration\*) OR TI=(aspect\* or principle\* or consideration\*) OR AB=(aspect\* or principle\* or consideration\*)

# 2 TS=(ethic\* or bioethic\* or religi\* or moral\* or Ethnic\*) OR TI=(ethic\* or bioethic\* or religi\* or moral\* or Ethnic\*) OR AB=(ethic\* or bioethic\* or religi\* or moral\* or Ethnic\*)

# 1 TS=(coronavirus or "corona virus" or nCov or "2019 ncov" or covid-19 or "Covid 19" or Covid19 or Cov19 or SARS-COV-2 or SARS-Cov or MERS-Cov or coronaviruses or "Severe Acute Respiratory Syndrome") OR TI=(coronavirus or "corona virus" or nCov or "2019 ncov" or covid-19 or "Covid 19" or Covid19 or Cov19 or SARS-COV-2 or SARS-Cov or MERS-Cov or coronaviruses or "Severe Acute Respiratory Syndrome")



## Anexo B. Diagrama de flujo de selección de estudios para el dominio ético



## Anexo C. Tabla resumen de hallazgos sobre efectividad y seguridad

Resumen de hallazgos (*Summary of findings*, SoF) de los ECAs publicados sobre efectividad y seguridad del plasma de donante convaleciente en comparación con el tratamiento estándar (plasma estándar, salino o cuidados estándar).

Variable de resultado	Número de pacientes		Efecto relativo (IC 95% CI)	Efecto absoluto (IC 95%)	Número de estudios	Certeza en la evidencia
	Plasma convaleciente	Tratamiento estándar				
<b>Mortalidad por todas las causas</b>	1488/6531 (22.8%)	1494/6374 (23.4%)	RR 0.98 (0.92 a 1.05)	5 menos por 1.000 (de 19 menos a 12 más)	9	Moderada
Pacientes con enfermedad moderada	35/293 (11.9%)	37/292 (12.7%)	RR 0.80 (0.33 a 1.97)	25 menos por 1.000 (de 85 menos a 123 más)	3	Moderada
Pacientes con enfermedad grave	22/63 (34.9%)	20/62 (32.3%)	RR 1.05 (0.58 a 1.90)	16 más por 1.000 (from 135 fewer to 290 more)	2	Muy baja
Pacientes con enfermedad muy grave/crítica	0/29 (0.0%)	2/29 (6.9%)	RR 0.20 (0.01 a 3.99)	55 menos por 1.000 (de 68 menos a 206 más)	1	Baja
<b>Aclaramiento SARS-CoV-2</b>	180/325 (55.4%)	123/323 (38.1%)	RR 1.82 (1.19 a 2.77)	312 más por 1.000 (de 72 más a 674 más)	3	Moderada
Pacientes con enfermedad moderada	139/273 (50.9%)	108/272 (39.7%)	RR 1.31 (1.02 a 1.67)	123 más por 1.000 (de 8 más a 266 más)	2	Moderada
Pacientes con enfermedad grave	19/23 (82.6%)	7/22 (31.8%)	RR 2.60 (1.37 a 4.92)	509 más por 1.000 (de 118 más a 1.000 más)	1	Muy baja
Pacientes con enfermedad muy grave/crítica	22/29 (75.9%)	8/29 (27.6%)	RR 2.75 (1.47 a 5.13)	483 más por 1.000 (de 130 más a 1.000 más)	1	Muy baja
<b>Número de pacientes dados de alta</b>	4047/6075 (66.6%)	3944/5919 (66.6%)	RR 1.00 (0.95 a 1.05)	0 menos por 1.000 (de 33 menos a 33 más)	3	Moderada
Pacientes con enfermedad grave	21/23 (91.3%)	15/22 (68.2%)	RR 1.34 (0.98 a 1.83)	232 más por 1.000 (de 14 menos a 566 más)	1	Muy baja

Variable de resultado	Número de pacientes		Efecto relativo (IC 95% CI)	Efecto absoluto (IC 95%)	Número de estudios	Certeza en la evidencia
	Plasma convaleciente	Tratamiento estándar				
Pacientes con enfermedad muy grave/crítica	5/29 (17.2%)	3/29 (10.3%)	RR 1.67 (0.44 a 6.34)	69 más por 1.000 (de 58 menos a 552 más)	1	Muy baja
<b>Duración de la hospitalización (seguimiento, rango 28-60 días)</b>	NA	NA	HR 1.08 (0.80 a 1.48)	NA	3	Muy baja
Pacientes con enfermedad grave	NA	NA	HR 1.97 (1.00 a 3.88)	NA	1	Baja
Pacientes con enfermedad muy grave/crítica	NA	NA	HR 1.90 (0.45 a 8.04)	NA	1	Baja
<b>Duración de la hospitalización (seguimiento, 28 días)</b>	NA	NA	HR 0.94 (0.48 a 1.82)	NA	1	Alta
<b>Número de pacientes con eventos adversos</b>	164/417 (39.3%)	73/298 (24.5%)	RR 1.08 (0.91 a 1.28)	20 más por 1.000 (de 22 menos a 69 más)	5	Moderada
Pacientes con enfermedad moderada	9/58 (15.5%)	7/63 (11.1%)	RR 1.65 (0.28 a 9.67)	72 más por 1.000 (de 80 menos a 963 más)	2	Muy baja
Pacientes con enfermedad grave	1/23 (4.3%)	0/22 (0.0%)	RR 2.88 (0.12 a 67.03)	0 menos por 1.000 (de 0 menos a 0 más)	1	Baja
Pacientes con enfermedad muy grave/crítica	1/28 (3.6%)	0/28 (0.0%)	RR 3.00 (0.13 a 70.64)	0 menos por 1.000 (de 0 menos a 0 más)	1	Baja
<b>Número de pacientes con eventos adversos de especial interés</b>	54/351 (15.4%)	19/228 (8.3%)	RR 1.31 (0.82 a 2.09)	26 más por 1.000 (de 15 menos a 91 más)	3	Alta
<b>Progresión de la enfermedad</b>	717/6056 (11.8%)	726/5882 (12.3%)	RR 0.96 (0.88 a 1.21)	5 menos por 1.000 (de 15 menos a 7 más)	5	Moderada

Fuente: Traducido de RCR01.

Resumen de hallazgos (Summary of findings, SoF) de los ECA publicados sobre la efectividad y seguridad del plasma convaleciente en comparación con plasma estándar fresco congelado estándar

Variable	Número de pacientes		Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto (IC 95%)	Número de estudios	Certeza en la evidencia
	Plasma convaleciente	Tratamiento estándar				
Mortalidad por todas las causas	3/14 (21.4%)	1/15 (6.7%)	RR 3.21 (0.38 a 27.40)	147 más por 1.000 (de 41 menos a 1.000 más)	1	Muy baja
<b>Progresión de la gravedad de la enfermedad</b>	3/14 (21.4%)	1/15 (6.7%)	RR 3.21 (0.38 a 27.40)	147 más por 1.000 (de 41 menos a 1.000 más)	1	Muy baja
<b>Duración de la hospitalización (días)</b>	14	15	NA	DEM 0.78 menos (1.54 menos a 0.02 menos)	1	Muy baja
<b>Número de pacientes con eventos adversos</b>	1/14 (7.1%)	1/15 (6.7%)	RR 1.07 (0.07 a 15.54)	5 más por 1.000 (de 62 menos a 969 más)	1	Muy baja

Fuente: Traducido de RCR01.

## Anexo D. Checklist para valorar la inclusión de aspectos éticos relacionados con el uso de la tecnología

	<b>Principio</b>	<b>Pregunta</b>	<b>Observaciones</b>	<b>Inclusión</b>	<b>Donde se aborda</b>
1	Balance riesgo-beneficio	¿Cuáles son los síntomas y la carga de enfermedad o condición de salud del paciente?	Descripción de sintomatología (gravedad y urgencia) y si los síntomas son persistentes.  Percepción carga de enfermedad, diferente de gravedad para los pacientes (dolor, problemas respiratorios, Covid-19 persistente...).	Sí	Dominio Enfermedad
2	Balance riesgo-beneficio	¿Cuáles son los beneficios y riesgos conocidos y estimados para los pacientes al implantar o no la tecnología?	La tecnología mejorará la supervivencia, duración de hospitalización/UCI o la progresión de la enfermedad?  ¿Puede la tecnología perjudicar de algún modo a los pacientes?, ¿o perjudicar a algún otro agente? (aquí también podría ir los riesgos de los donantes).	Sí	Dominio Efectividad
3	Balance riesgo-beneficio	¿Cuáles son los beneficios y riesgos de la tecnología en relación con los familiares, otros pacientes, organizaciones entidades comerciales, sociedades, etc?	¿Puede el plasma tener efectos positivos o negativos sobre familiares, otros pacientes...?  Incluir los riesgos de los donantes.	Sí	Dominio Ético
4	Balance riesgo-beneficio	¿Existen otras consecuencias ocultas o no deseadas de la tecnología y sus aplicaciones para los pacientes/ usuarios, los familiares, otros pacientes, organizaciones, entidades comerciales, la sociedad, etc.	¿Consecuencias éticas de un uso no previsto y extendido a otras indicaciones?  ¿Existe alguna obligación moral relacionada con la implantación, la retirada o el uso de la tecnología?	No	NA
5	Balance riesgo-beneficio	¿Existe algún obstáculo ético para la generación de pruebas sobre los beneficios y daños de la intervención?	¿La intervención causa un efecto en un grupo en una enfermedad sin alternativa terapéutica? Lo que haría poco ético no dársela al otro grupo	No	NA

	<b>Principio</b>	<b>Pregunta</b>	<b>Observaciones</b>	<b>Inclusión</b>	<b>Donde se aborda</b>
6	Autonomía	¿Es la tecnología usada por individuos especialmente vulnerables?	¿Es la tecnología tan valiosa como para justificar su uso en personas que no pueden dar su consentimiento informado? Pacientes críticos.	Sí	Dominio Ético
7	Autonomía	¿Afecta la implantación o el uso de la tecnología a la capacidad y posibilidad de ejercer la autonomía del paciente?	Para poder decidir de forma autónoma, el usuario / receptor de la tecnología debe comprender todos los tratamientos alternativos o las diferentes vías terapéuticas. Pacientes que se encuentran en estado crítico, consentimiento informado a familiares.	Sí	Dominio Ético
8	Autonomía	¿Es necesario realizar intervenciones específicas o acciones de apoyo en materia de información para respetar la autonomía del paciente cuando se utiliza la tecnología?	¿Es suficiente la práctica profesional habitual de discutir la tecnología con los pacientes, o se necesita información especial para decidir sobre esta tecnología? ¿Puede la tecnología conllevar retos/riesgos especiales de los que el paciente/persona deba ser informado? Consentimiento informado en pacientes y donantes. Riesgos que se asume.	Sí	Dominio Ético
9	Autonomía	¿La implantación o la retirada de la tecnología desafía o cambia los valores profesionales, la ética o los roles tradicionales?	Relación médico-paciente, test de drogas, las tecnologías que están en consonancia con la ética profesional tienen más probabilidades de aplicarse con éxito.	No	NA
10	Respeto a las personas	¿La implementación o uso de la tecnología afecta a la dignidad humana?	Etiquetar a las personas según el resultado de la tecnología (ej. como enfermos (PSA))	No	NA
11	Respeto a las personas	¿La implementación o uso de la tecnología afecta a la integridad moral, religiosa o cultural?	Una tecnología puede desafiar la integridad al impedir (o tener la posibilidad de impedir) que los pacientes vivan de acuerdo con sus convicciones morales, valores, preferencias o compromisos Testigos de Jehová que rechazan las transfusiones	Sí	Dominio Ético

	<b>Principio</b>	<b>Pregunta</b>	<b>Observaciones</b>	<b>Inclusión</b>	<b>Donde se aborda</b>
12	Respeto a las personas	¿La tecnología invade la esfera de privacidad de pacientes/usuarios?	¿Está justificada la difusión o recopilación de información relativa al paciente individual o a la población? ¿Es razonable el tratamiento de la información personal, teniendo en cuenta la finalidad de la utilización de la tecnología?	No	NA
13	Justicia y equidad	¿Cómo afecta la implantación o retirada de la tecnología a la distribución de los recursos sanitarios?	Muchas tecnologías implican costes considerables, a veces cubiertos con recursos de otras áreas. Una nueva tecnología puede requerir la reasignación de recursos humanos, financiación y formación.  Los productos farmacéuticos pueden adquirir una promesa abstracta de beneficio para la salud que puede crear una demanda que no está justificada.	Sí	Dominio Ético
14	Justicia y equidad	¿Cómo se tratan las tecnologías con problemas éticos similares en el sistema sanitario?	Los problemas éticos similares pueden estar relacionados con las similitudes en el ámbito médico de la tecnología, tecnología, la naturaleza económica, social, organizativa o jurídica.  Se puede comparar con las donaciones en el caso del Ébola o las transfusiones de sangre.	Sí	Dominio Ético
15	Justicia y equidad	¿Existen factores que puedan impedir el acceso de un grupo o persona a la tecnología?	¿Puede aplicarse la tecnología de forma que ofrezca un acceso equitativo a quienes tienen las mismas necesidades? ¿Cómo se puede garantizar esto? ¿Podría la posible discriminación u otras desigualdades (geográficas, de género, étnicas, religiosas, de empleo, de seguros) impedir el acceso?  Existen criterios de exclusión como la edad, el embarazo, la lactancia o presentar determinadas inmunodeficiencias. Habría que priorizar pacientes ya que no tendríamos plasma para todos. Este sería el factor que más influiría para impedir el acceso: la falta de plasma.	Sí	Dominio Ético

	<b>Principio</b>	<b>Pregunta</b>	<b>Observaciones</b>	<b>Inclusión</b>	<b>Donde se aborda</b>
16	Legislación	¿La implementación o uso de la tecnología afecta a los derechos humanos básicos?	Los más relevantes son los derechos a la igualdad, a la no discriminación, a la seguridad, a un nivel de vida adecuado y a la asistencia sanitaria.	No	NA
17	Legislación	¿Puede el uso de la tecnología plantear retos éticos que no se hayan tenido en cuenta en las legislaciones y normativas vigentes?	Describir si la legislación y la reglamentación para el uso de la tecnología son justas y adecuadas, qué tipo de legislación, regulación o modificaciones son necesarias.	No	NA
18	Consecuencias éticas de la evaluación de la tecnología sanitaria	¿Cuáles son las consecuencias éticas de la elección de los criterios de valoración, los valores de corte y los comparadores/controladores en la evaluación?	Riesgo de que las variables resultado, los valores de corte o los comparadores/controladores den una descripción sesgada de los resultados de la tecnología.	No	NA
19	Consecuencias éticas de la evaluación de la tecnología sanitaria	¿Existen problemas éticos relacionados con los datos o las hipótesis de la evaluación económica?	No se ha realizado evaluación económica.	No	NA
20	Consecuencias éticas de la evaluación de la tecnología sanitaria	¿Cuáles son las consecuencias éticas de realizar la evaluación de la tecnología en este momento?	¿Cuáles son las consecuencias de la evaluación de la tecnología con respecto a la priorización? ¿Quién tendría (o no) acceso a la nueva tecnología como resultado de la realización de la ETS en ese momento?  ¿Debe ponerse la tecnología a disposición de los pacientes a pesar de la base científica inadecuada en el momento de la evaluación?	No	NA



## Anexo E. Tablas de evidencia de los estudios incluidos en el dominio ético.

Autor (año) (referencia)	Tipo de estudio	Objetivo del estudio	Metodología	Resultados	Conclusiones de los autores
Munir (2021) (75)	Revisión sistemática	Analizar los principales aspectos bioéticos en la utilización del plasma convaleciente en la COVID-19.	Búsqueda usando los términos "Convalescent PlasmaTherapy in COVID-19" and "Ethics for Convalescent Plasma Use" en Scopus, Springer, Database Science direct/Elsevier, NCBI, NEJM, Nature, Wiley, Oxford academy. Criterios de inclusión: estudios publicados en inglés, texto completo disponible y accesible, con análisis y discusión de aspectos éticos sobre el uso del plasma. Se excluyeron estudios si eran inaccesibles, si fueron juzgados como fuentes no fiables, o si eran caros.	El uso de plasma de donante convaleciente debe cumplir con los principios éticos de autonomía; como el consentimiento informado voluntario y la confidencialidad.  También es necesario considerar la relación riesgo-beneficio para los posibles receptores, a fin de cumplir con los principios de beneficencia y no maleficencia. El principio de justicia también debe aplicarse tanto a los donantes, como a los receptores y a los trabajadores sanitarios, y a cómo determinar la prioridad de los receptores, debido a la creciente demanda de plasma convaleciente en medio de las limitadas circunstancias de los pacientes que se han recuperado de Covid-19 que puedan donar voluntariamente.	El uso y preparación de plasma convaleciente para COVID-19 deben ser supervisados por el Ministerio de Salud y deben estar coordinados con el Servicio Nacional de Sangre y deben cumplir con los principios legales y la ética de la investigación humana que aplican a la COVID-19. Su uso debe cumplir con los principios éticos de autonomía; como el consentimiento informado voluntario y la confidencialidad. También es necesario considerar la relación riesgo-beneficio para los posibles donantes receptores a fin de cumplir con los principios de beneficencia y no maleficencia. El principio de justicia también debe aplicarse tanto a los donantes como a los donantes receptores y los trabajadores de la salud, así como determinar la prioridad de los receptores.
WHO 2015 (76)  Ethics of using convalescent whole blood and convalescent plasma during the Ebola epidemic	Guía	Ofrecer un análisis ético a los comités de ética de investigación, investigadores, autoridades sanitarias y servicios de transfusión de sangre un análisis ético sobre el uso del plasma de donante convaleciente durante la epidemia de Ébola.	Análisis ético del uso de plasma de donante convaleciente en la pandemia de Ébola, tanto en la investigación como en la práctica clínica	Los aspectos éticos analizados estuvieron relacionados con las restricciones del contexto, incertidumbre relacionada con la efectividad y la seguridad y con aspectos relacionados con las características de la enfermedad.  Se realizaron recomendaciones sobre cómo recoger evidencia, disseminación de resultados, participación comunitaria, cuestiones relacionadas con los donantes y receptores, y también cuestiones relacionadas con los o trabajadores sanitarios.	N/A

Autor (año) (referencia)	Tipo de estudio	Objetivo del estudio	Metodología	Resultados	Conclusiones de los autores
Victor Grifols i Lucas Foundation 2018 (77) Ethics and plasma donation: an over-view (Monograph).	Documento de análisis de aspectos éticos	Ofrecer una revisión y un análisis de aspectos éticos relacionados con el plasma convaleciente para informar la toma de decisiones al respecto.	Análisis ético	Los principales aspectos éticos analizados son la remuneración por la donación del plasma versus la donación altruista, teniendo en cuenta los recursos globales de plasma y en Cataluña. Se analiza la perspectiva del donante (donación altruista y el “viaje del donante” ) y la perspectiva del paciente.	N/A
Masser 2020 (78) Motivators of and barriers to becoming a COVID-19 convalescent plasma donor: A survey study.	Estudio transversal (cuestionario)	Determinar las barreras y facilitadores para la donación de plasma convaleciente en Reino Unido	N=419 residentes en Reino Unido, que informaron haber pasado la enfermedad y que vivían a no más de 50 km de las localizaciones responsables de recolectar plasma de donante convaleciente. Periodo de realización del estudio: 25 jun-5jul 2020	La conciencia sobre la donación de plasma convaleciente para COVID-19 es baja.	Una vez que los donantes potenciales son conocedores del plasma convaleciente, las intervenciones deberían centrarse en la gratitud y reciprocidad que los donantes sienten. Los temores asociados con la donación no deben ser descuidados, y las estrategias que han sido aplicadas con éxito para reclutar donantes de sangre deben adaptarse para reclutar donantes de plasma convaleciente para la COVID-19.
McInroy 2005 (79) Blood transfusion and Jehovah's Witnesses: the legal and ethical issues.	Análisis de aspectos éticos y legales	Analizar los aspectos legales y éticos más relevantes relacionados con la toma de decisiones sobre transfusiones de sangre por parte de Testigos de Jehová en unidades de cuidados intensivos	Análisis ético y legal (legislación inglesa)	En las UCIs se dan situaciones donde se produce la pérdida de la autonomía del paciente (situaciones de inconsciencia), y por lo tanto se ve afectada la obtención del consentimiento informado. En situaciones en las que existan un documento de instrucciones previas, estas serían legalmente vinculantes. En situaciones en las que no está disponible, los profesionales deben intentar determinar lo que el paciente hubiera querido que sucediera en las mismas circunstancias si pudiera hablar por sí mismo. Existe legislación que respalda el derecho de un Testigo de Jehová a rechazar una transfusión de sangre y hacer tal decisión conocida antes de la necesidad de tomarla (Ley de Derechos Humanos, 1998).	El análisis ha puesto de manifiesto la complejidad de los aspectos legales, éticos y problemas profesionales que rodean a la incapacidad del paciente inconsciente para dar su consentimiento para el tratamiento.

## Anexo F. Estudios excluidos y motivos de exclusión

Cita	Causa de exclusión
<p>P. Annamaria, Q. Eugenia and S. Paolo. Anti-SARS-CoV-2 hyperimmune plasma workflow. <i>Transfus Apher Sci</i> 2020 Vol. 59 Issue 5 Pages 102850. Accession Number: 32540345 PMCID: PMC7283061 DOI: 10.1016/j.transci.2020.102850</p>	<p>Diferente objetivo</p>
<p>J. Epstein, W. Martin Smid, S. Wendel, D. Somuah and T. Burnouf. Plasma-based COVID-19 treatments in low-and middle-income countries and the risk of transfusion-transmitted infections. <i>NPJ Vaccines</i> 2020 Vol. 5 Issue 1 Pages 103. Accession Number: 33298976 DOI: 10.1038/s41541-020-00256-6</p>	<p>Diferente objetivo</p>
<p>L. Pricop. Blood and plasma donors during the COVID-19 pandemic: arguments against financial stimulation. <i>Hist Philos Life Sci</i> 2021 Vol. 43 Issue 1 Pages 29. Accession Number: 33620583 PMCID: PMC7970818 DOI: 10.1007/s40656-021-00389-4</p>	<p>Diferente objetivo</p>

