



Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia  
División de Planificación Sanitaria  
Subsecretaría de Salud Pública

## INFORME DE BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA

Fecha de actualización 16/09/2020

### A. Pregunta clínica

En personas con diagnóstico de COVID-19 ¿Se debe usar plasma convaleciente en comparación a tratamiento estándar?

#### **Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO**

**Población:** Personas con diagnóstico de COVID-19

**Intervención:** Usar plasma convaleciente

**Comparación:** tratamiento estándar

**Desenlaces (outcomes):** mortalidad y eventos adversos

### B. Métodos

Se llevó a cabo una búsqueda amplia en la plataforma L-OVE (Living Overview of Evidence) (Anexo 1). Los métodos detallados de la plataforma L-OVE, incluyendo las estrategias de búsqueda, se pueden acceder aquí: <https://app.iloveevidence.com/covid19/methods>

## C. Resultados

**Tabla 1: Resumen de la evidencia identificada**

<b>Estudios primarios</b>	5 ensayos clínicos(1-5)
---------------------------	-------------------------

**Tabla 1. Características de la evidencia seleccionada**

<b>¿Cuál es la evidencia seleccionada?</b>	Cinco ensayos clínicos aleatorizados(1-5)
<b>¿Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios?</b>	Se evaluaron pacientes adultos, hospitalizados por COVID-19 confirmado por PCR. Los participantes de los estudios, en general, tenían manifestaciones moderadas a graves de neumonía por COVID-19.
<b>¿Qué tipo de intervenciones incluyó el estudio?</b>	En todos los estudios seleccionados se comparó el uso de plasma como adición al tratamiento estándar en comparación a solo el tratamiento estándar de cada centro.  Los participantes aleatorizados al grupo intervención recibieron 1 o 2 dosis de plasma convaleciente (250-300 ml).  En todos los estudios salvo 1, la transfusión de plasma se realizó durante la segunda semana de síntomas (mediana 8 a 10 días)
<b>Fuentes de financiamiento y conflictos de interés</b>	Solamente 2 estudios declararon su fuente de financiamiento. Ambos fueron financiados con fondos públicos(1,4)

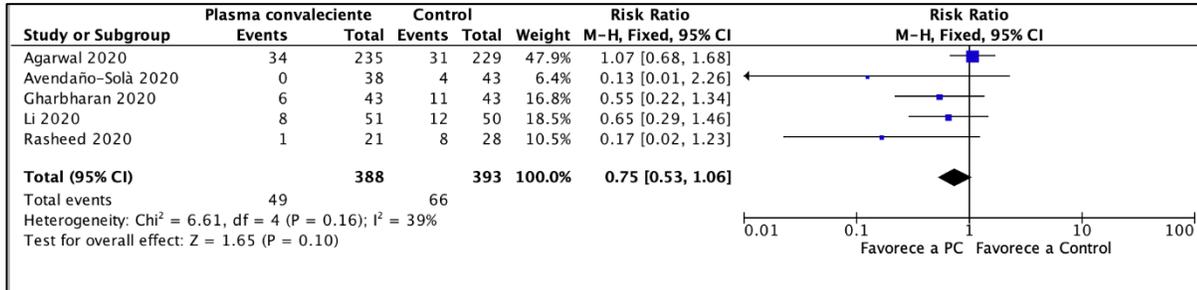
### Efectividad, Seguridad del Medicamento y Certeza en la Evidencia.

El efecto relativo fue calculado mediante un meta-análisis de riesgos relativos utilizando el método de Mantel y Haenszel con un modelo de efecto fijo. El efecto absoluto fue estimado a partir del riesgo relativo y el riesgo observado en grupos controles de los estudios incluidos. Los cálculos fueron realizados utilizando el *Software Review Manager* de la Colaboración Cochrane (*Version 5.4. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014*)

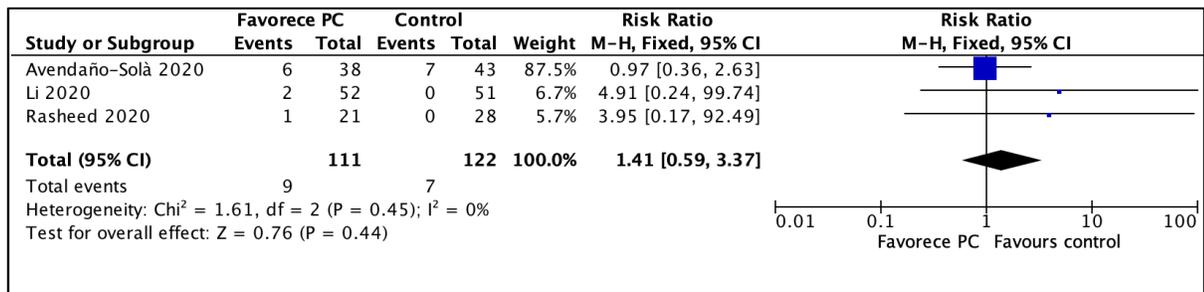
La certeza de la evidencia fue evaluada siguiendo el método GRADE(6,7) que el Ministerio de Salud de Chile ha adoptado como estándar. Finalmente, los mensajes clave en términos sencillos fueron elaborados siguiendo un método estandarizado que se basa en el tamaño del efecto y la certeza de la evidencia(8).

## Metanálisis

### 1. Mortalidad



### 2. Eventos Adversos



**TABLA DE EVIDENCIA (Summary of Findings)**

EN PERSONAS CON DIAGNÓSTICO DE COVID-19 ¿SE DEBE “USAR PLASMA CONVALECIENTE” EN COMPARACIÓN A “NO USAR”?						
Pacientes	Personas con diagnóstico de COVID-19.					
Intervención	Usar plasma convaleciente					
Comparación	No usar					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		CON Plasma	SIN Plasma	Diferencia (IC 95%)		
<b>Mortalidad</b> Seguimiento 28 días	<b>RR 0,75</b> (0,53 a 1,06)  5 estudios <sup>1-5</sup> 781 personas	<b>180</b>  Por cada 1000	<b>240<sup>a</sup></b>  Por cada 1000	<b>60 menos</b>  por cada 1000 (de 113 menos a 14 más)	⊕○○○ <b>Muy Baja</b>  b,c,d	El uso de plasma convaleciente podría disminuir la mortalidad, sin embargo, existe considerable incertidumbre de que este efecto sea real porque la certeza de la evidencia es muy baja.
<b>Eventos adversos<sup>e</sup></b> Seguimiento 28 días	<b>RR 1,41</b> (0,59 a 3,37)  3 estudios <sup>1,3,4</sup> 233 personas	<b>230</b>  Por cada 1000	<b>163<sup>a</sup></b>  por cada 1000	<b>67 más</b>  por 1000 (de 67 menos a 386 más)	⊕○○○ <b>Muy Baja</b>  b,c	El uso de plasma convaleciente podría aumentar el riesgo de efectos adversos  Sin embargo, existe considerable incertidumbre de que este efecto sea real porque la certeza de la evidencia es muy baja.
RR: Riesgo relativo. IC: Intervalo de confianza del 95%						
<b>EXPLICACIONES</b>						
<ul style="list-style-type: none"> <li>a. El riesgo basal se estimó a partir de la mediana de los riesgos observados en los grupos controles.</li> <li>b. Se disminuyó la certeza de la evidencia por riesgo de sesgo, dado que en ninguno de los estudios ni los participantes ni los adjudicadores fueron ciegos</li> <li>c. Se disminuyó la certeza de la evidencia en 2 niveles por imprecisión, dado que por un lado, los intervalos de confianza alrededor del efecto absoluto son muy amplios y probablemente atraviesa los umbrales de beneficio y daño; y por otro, solo se observaron una pequeña cantidad de eventos.</li> <li>d. Se disminuyó la certeza de la evidencia por sesgo de publicación. La inspección visual del funnel plot sugiere ausencia de estudios pequeños con resultados negativos.</li> <li>e. Los efectos adversos fueron en general leves: reacciones cutáneas, fiebre y síntomas de resfrío. En un estudio, se reportaron 2 personas con manifestaciones clínicas compatibles con daño pulmonar agudo relacionado a la transfusión (TRALI). Ambos pacientes se recuperaron sin complicaciones.</li> </ul>						

## Referencias

1. Li L, Li L, Zhang W, Zhang W, Hu Y, Tong X, 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 - J Am Med Assoc.* 2020
2. Gharbharan A, Jordans CCE, GeurtsvanKessel C, Hollander JG den, Karim F, Mollema FPN, et al. Convalescent Plasma for COVID-19. A randomized clinical trial. *medRxiv [Internet].* 2020;2020.07.01.20139857. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.01.20139857v1>
3. Rasheed AM, Fatak D, Hashim H, Maulood M, Kabah K, Almusawi Y, et al. COVID-19 patients residing in respiratory care units in Baghdad , Iraq. *medRxiv.* 2020
4. Avendaño-Solà C, Ramos-Martínez A, Muñoz-Rubio E, Ruiz-Antorán B, Malo de Molina R, Torres F, et al. Convalescent Plasma for COVID-19: A multicenter, randomized clinical trial. *medRxiv.* 2020
5. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P, et al. Convalescent plasma in the management of moderate COVID-19 in India: An open-label parallel-arm phase II multicentre randomized controlled trial (PLACID Trial). *MedR.* 2020
6. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):383-394.
7. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj.* 2008;336(7650):924-926.
8. Santesso N, Rader T, Nilsen ES, et al. A summary to communicate evidence from systematic reviews to the public improved understanding and accessibility of information: a randomized controlled trial. *J Clin Epidemiol.* 2015;68(2):182-190.

## ANEXO 1: Estrategia de búsqueda

La plataforma COVID-19-LOVE es un sistema que mapea las preguntas PICO a un repositorio desarrollado y mantenido por la fundación Epistemonikos, mediante el cribado de diferentes fuentes relevantes a COVID-19. Al momento de elaborar esta síntesis de evidencia, el repositorio incluía más de 10.000 artículos relevantes para enfermedades por Coronavirus, provenientes de las siguientes bases de datos, registros de ensayos clínicos, servidores de preprints y sitios web relevantes para COVID-19: Epistemonikos database, Pubmed, EMBASE, ICTRP Search Portal, Clinicaltrials.gov, ISRCTN registry, Chinese Clinical Trial Registry, IRCT - Iranian Registry of Clinical Trials, EU Clinical Trials Register: Clinical trials for covid-19, NIPH Clinical Trials Search (Japan) - Japan Primary Registries Network (JPRN) (JapicCTI, JMACCT CTR, jRCT, UMIN CTR), UMIN-CTR - UMIN Clinical Trials Registry, JRCT - Japan Registry of Clinical Trials, JAPIC Clinical Trials Information, Clinical Research Information Service (CRiS), Republic of Korea, ANZCTR - Australian New Zealand Clinical Trials Registry, ReBec - Brazilian Clinical Trials Registry, CTRI - Clinical Trials Registry - India, DRKS - German Clinical Trials Register, LBCTR - Lebanese Clinical Trials Registry, TCTR - Thai Clinical Trials Registry, NTR - The Netherlands National Trial Register, PACTR - Pan African Clinical Trial Registry, REPEC - Peruvian Clinical Trial Registry, SLCTR - Sri Lanka Clinical Trials Registry, medRxiv Preprints, bioRxiv Preprints, SSRN Preprints, WHO COVID-19 database.

Todas las búsquedas cubrieron el periodo hasta el 14 de septiembre de 2020.

No se aplicó restricción por fecha o idioma.

La siguiente estrategia se utilizó para recuperar la evidencia pertinente a esta pregunta desde el repositorio descrito más arriba:

Estrategia de búsqueda	
(coronavir* OR coronavirus* OR betacoronavir* OR "beta-coronavirus" OR "beta-coronaviruses" OR "corona virus" OR "virus corona" OR "corono virus" OR "virus corono" OR hcov* OR "covid-19" OR covid19* OR "covid 19" OR "2019-ncov" OR cv19* OR "cv-19" OR "cv 19" OR "n-cov" OR ncov* OR (wuhan* and (virus OR viruses OR viral)) OR sars* OR sari OR (covid* and (virus OR viruses OR viral)) OR "severe acute respiratory syndrome" OR mers* OR "middle east respiratory syndrome" OR "middle-east respiratory syndrome" OR "covid-19-related" OR "2019-ncov-related" OR "cv-19-related" OR "n-cov-related") AND (((convalescent* OR hyperimmun* OR postinfect* OR "post-infection" OR "post-infectious" OR recovered*) AND (sera OR serum OR plasma*)) OR antiser*)	Hits: 1056