



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 17/03/2021

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

Estudios primarios	11 ensayos clínicos(1-11)
---------------------------	---------------------------

Tabla 1. Características de la evidencia seleccionada

¿Cuál es la evidencia seleccionada?	Once ensayos clínicos aleatorizados(1-11)
¿Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios?	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.
¿Qué tipo de intervenciones incluyó el estudio?	En los estudios seleccionados se comparó el uso de plasma como adición al tratamiento estándar en comparación a solo el tratamiento estándar de cada centro o placebo. Los participantes aleatorizados al grupo intervención recibieron 1 o 2 dosis de plasma convaleciente (250-300 ml).

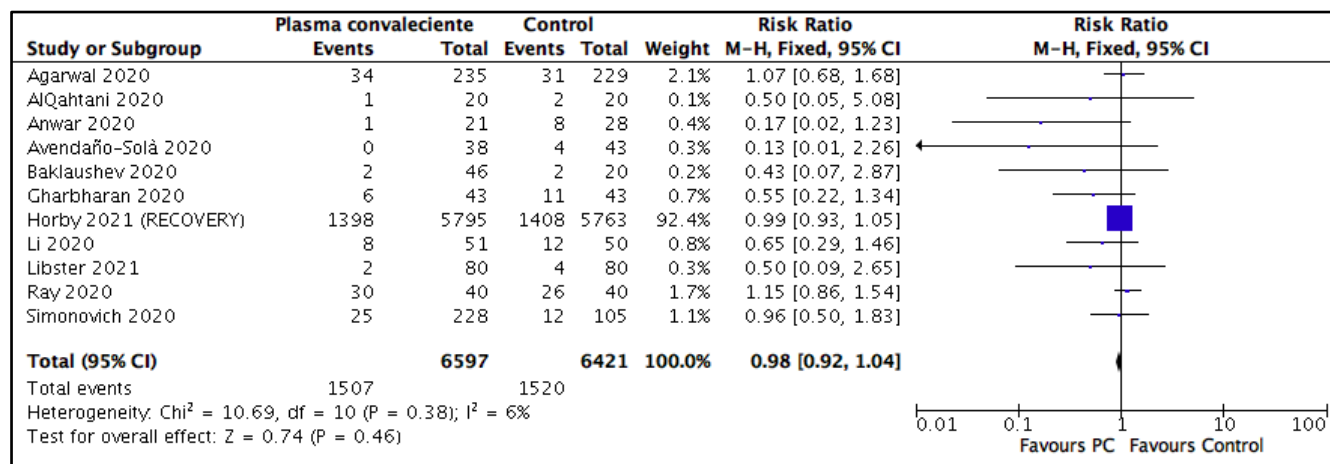
Efectividad, Seguridad del Medicamento y Certeza en la Evidencia.

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. Necesidad de ventilación mecánica

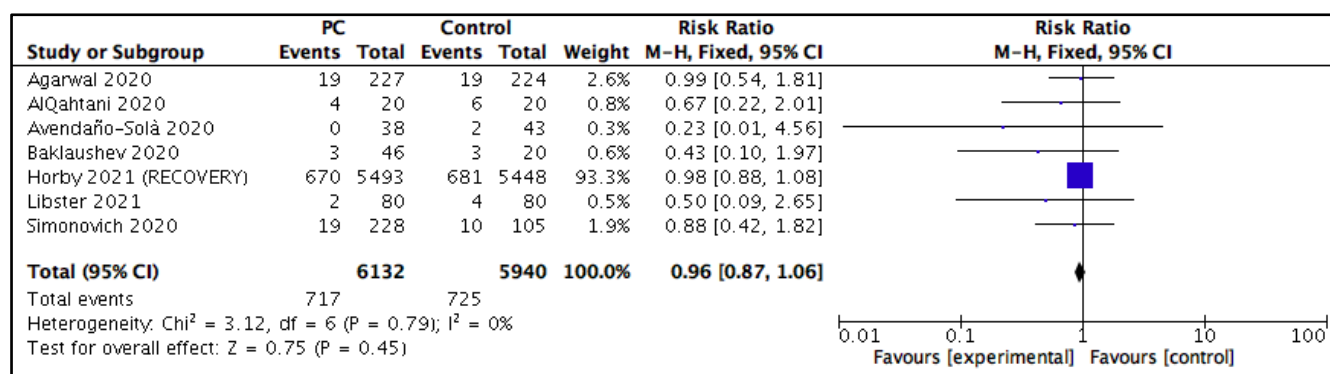


TABLA DE EVIDENCIA (Summary of Findings)

En la siguiente tabla se resumen los resultados de los estudios identificados. La certeza de la evidencia fue evaluada siguiendo el método GRADE que el Ministerio de Salud de Chile ha adoptado como estándar (12,13). 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 (14).

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%)		
Mortalidad Seguimiento 28 días	RR 0,98 (0,92 a 1,04) 11 estudios ¹⁻¹¹ 13.018 personas	239 Por cada 1000	244^b Por cada 1000	5 menos por cada 1000 (de 20 menos a 10 más)	⊕⊕⊕○ Moderada^a	El uso de plasma convaleciente probablemente disminuye la mortalidad.
Necesidad de ventilación mecánica	RR 0,96 (0,87 a 1,06) 7 estudios ^{1,3,6,8-11} 12.072 personas	120 Por cada 1000	125^b por cada 1000	5 menos por 1000 (de 16 menos a 8 más)	⊕⊕⊕○ Moderada^a	El uso de plasma convaleciente probablemente disminuye la necesidad de ventilación mecánica.

Eventos adversos Seguimiento 28 días	-- (-- a --) 1 estudio ¹⁰ 5.795 personas	En el estudio RECOVERY se observaron 9 eventos adversos serios asociados a la transfusión: 3 pacientes experimentaron una injuria pulmonar aguda que llevó a la muerte y 6 pacientes experimentaron una reacción febril asociada a compromiso hemodinámico (n=5.795)	⊕⊕⊕⊕ Alta	
<p>RR: Riesgo relativo. IC: Intervalo de confianza del 95%</p> <p>EXPLICACIONES</p> <p>a. Se disminuyó la certeza de la evidencia en 1 nivel por imprecisión. Los extremos del intervalo de confianza no descartan un beneficio pequeño.</p> <p>b. Para la estimación del riesgo basal se utilizó el estudio de Horby 2021 (RECOVERY) dado que es el estudio más representativo</p>				

Referencias

1. Simonovich V, Burgos P, Leandro D, Scibona P, Beruto, M, Vallone M, et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *New England Journal of Medicine*; 2020.
2. Ray Y, Paul S, 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.
3. Baklaushev V, Averyanov A, Sotnikova A, Perkina A, Ivanov A, Yusubaliev G, et al. Safety and Efficacy of Convalescent Plasma for Covid-19: the First Results of a Clinical Study. *Journal of Clinical Practice*; 2020.
4. Rasheed A, 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.
5. 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 - Journal of the American Medical Association*; 2020.
6. 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. *New England Journal of Medicine*; 2021.
7. Gharbharan A, Jordans C, GeurtsvanKessel C, Hollander J, Karim F, Mollema F., et al. Convalescent Plasma for COVID-19. A randomized clinical trial. *medRxiv*; 2020.
8. Avendaño-Solà C, Ramos-Martínez A, Muñoz-Rubio E, Ruiz-Antorán B, de Molina R, Torres F, et al. Convalescent Plasma for COVID-19: A multicenter, randomized clinical trial. *medRxiv*; 2020.
9. AlQahtani M, Abdulrahman A, AlMadani A, AlAli S, Zamrooni A, Hejab A, et al. Randomized controlled trial of convalescent plasma therapy against standard therapy in patients with severe COVID-19 disease. *medRxiv*; 2020.
10. Horby P, Campbell M, Staplin N, Spata E, Emberson J, Pessoa-Amorim G, Peto, L. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv*; 2021.
11. 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.

12. 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.
13. 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.
14. 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 17 de marzo de 2021.

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*)