

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TITULO PROFESIONAL DE MEDICO CIRUJANO

**TRATAMIENTO CON PLASMA CONVALECIENTE EN PACIENTES
INFECTADOS CON SARS COV 2**

AUTORA: CORZO CASANA KEYSI NAHAIVI

ASESOR: GUSTAVO VASQUEZ TIRADO

Trujillo – Perú

2021

TRATAMIENTO CON PLASMA CONVALECIENTE EN PACIENTES INFECTADOS CON SARS COV 2

Keysi Corzo Casana (a), Gustavo Vasquez Tirado (b), José Caballero Alvarado (c)

- a. Bachiller en Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego
- b. Médico Internista del Hospital Regional Docente de Trujillo
- c. Médico Cirujano del Hospital Regional Docente de Trujillo

Resumen

Personal sanitario de la ciudad de Wuhan, China, dieron reportes de varios casos de neumonía de etiología desconocida a finales del 2019. Posteriormente, se confirmó la causa, virus SARS-CoV-2 o la llamada enfermedad por coronavirus 2019. Este virus se ha extendió a más de cien países por lo que la OMS la consideró pandemia en marzo del 2020. Desde entonces, múltiples han sido las propuestas para buscar una terapia que sea realmente eficaz, pero no existe. No obstante, por lo aprendido a través del tiempo en infecciones como la pandemia AH1N1, ébola o Gripe española, destaca el plasma convaleciente. Esta opción terapéutica ha demostrado ser beneficiosa y crear agentes sustancialmente curativos en el tratamiento de pacientes con infección por COVID-19; ya que manifiesta una serie de anticuerpos que se dirigen principalmente hacia la proteína espiga (S). El resultado de estos anticuerpos será neutralizar el ingreso del SARS–COV-ACE2. Según la cantidad de anticuerpos administrados dependerá la protección que podría durar de semanas a meses. A continuación, resumimos el uso clínico potencial del plasma convaleciente relacionado con la infección por COVID-19 e introducimos sus mecanismos de acción, eficacia y sus efectos adversos.

Introducción

A fines del 2019, se reportaron casos de neumonías atípicas que cobraban la vida de muchas personas, un nuevo virus acontecía en Wuhan, China, catalogado como el nuevo coronavirus. (1) A inicios del 2020 muchos países ya se encontraban vulnerables ante la nueva enfermedad COVID-19 (por sus siglas en inglés). Antes de la quincena de marzo, la OMS la consideró pandemia por

su afectación en más de 100 países. (2) En la actualidad este virus ha infectado a más de 19 millones de personas. (3) El primer caso confirmado en el Perú fue el 5 de marzo (4) y a la fecha se vienen reportando aproximadamente unos 478 mil casos de pacientes infectados. (5) Muchos han sido los intentos por encontrar una cura efectiva para esta enfermedad; por tal, se han venido utilizando diversos tipos de terapias entre ellos agentes antivirales, antiparasitarios, inmunomoduladores, y muchos que se encuentran en estudio.

Entre ellos destaca el tratamiento con plasma convaleciente, que durante más de un siglo siempre ha sido una alternativa el uso de plasma de pacientes que superaron la enfermedad, en los últimos 20 años este tratamiento ha sido efectivo en la cura de infecciones como el SARS, MERS y la pandemia H1N1 2009, debida a que su uso es seguro y valioso. (6 – 9)

Este artículo de revisión recolecta información actual y estudios clínicos sobre la eficacia del tratamiento con plasma convaleciente en pacientes con el virus SARS-CoV-2.

Palabras Claves: Infecciones por Coronavirus; Pandemia; plasmaféresis, anticuerpos, COVID-19 (fuente: DeCS BIREME).

Enfermedad por COVID-19

A finales del año 2019, un nuevo virus se detectó en Wuhan China, un nuevo miembro de la familia Coronaviridae, la cual está asociada con neumonía viral grave. (10) Los pacientes evidenciaron clínica similar a los hallazgos del SARS-CoV y MERS-COV dado por fiebre alta persistente, dificultad respiratoria y lesiones multilobuladas en la radiografía de Tórax (11,12). El nuevo virus denominado al principio como el nuevo coronavirus 2019 (10), y actualmente denominado como el virus SARS-CoV-2 produce la enfermedad del COVID – 19. Este virus es desconocido aun, pero estudios han demostrado que comparten un 88% de identidad con otros coronavirus similares al SARS originados de murciélagos, por lo que se supone que estos son el reservorio más probable (13).

En la actualidad no se tiene un tratamiento efectivo para la infección por COVID-19, pues solo se utiliza tratamiento de manejo sintomático y de soporte

ventilatorio en los pacientes críticos. Por lo cual se necesitan nuevos enfoques terapéuticos. En el contexto, es importante la investigación del manejo terapéutico asociado con el plasma de convalecencia. (14,15)

Uso clínico del plasma convaleciente

Cuando hablamos del tratamiento con plasma convaleciente, primero debemos entender , de acuerdo a lo manifestado por Zhang et al, que es ,aquel derivado sanguíneo extraído de un ser humano quien pudo vencer un proceso infeccioso y por lo tanto desarrolló anticuerpos y básicamente hace referencia al tratamiento con anticuerpos. (16)

A finales del siglo XIX ya se empezaron a utilizar productos sanguíneos convalecientes. En la pandemia de gripe de 1918 que atacó, en su gran mayoría, España se evidencia su eficacia (17). Más adelante, se llevarían a cabo estudios en donde hablan que se demostró una reducción de la mortalidad en un 21%. (14)

El plasma convaleciente también tuvo buena efectividad en el uso de la epidemia del virus SARS-CoV-1 (2003); y posteriormente, la pandemia H1N1 (2009) reduciendo la estancia hospitalaria, la mortalidad y la disminución de carga viral. (16,14)

Últimamente en el año 2014 la OMS recomendó el uso de plasma convaleciente en el manejo del brote de Ébola. (16,14)

En la actualidad los primeros reportes basados en series de casos, en relación a este tratamiento aplicado en pacientes con enfermedad de COVID-19, mostraron resultados valiosos para un futuro estudio clínico aleatorizado. (18). Además, ha demostrado ser seguro y muy prometedor sin el conocimiento de los serotipos virales o títulos de anticuerpos. (17)

Plasma convaleciente y su mecanismo de acción frente a la infección por el virus SARS-CoV-2

Actualmente, su enfoque terapéutico para el tratamiento de la infección producida por el virus SARS-CoV-2, es un gran apoyo. (19)

El plasma convaleciente incluye una mezcla de diferentes componentes (todos derivados de la sangre), encontramos compuestos orgánicos, sales inorgánicas, agua y más de 1000 proteínas como albúmina, inmunoglobulinas, complemento, factores de coagulación y antitrombóticos, etc. (20) . El tratamiento con plasma convaleciente manifiesta una serie de anticuerpos que se dirigen principalmente hacia la proteína espiga (S). El resultado de estos anticuerpos será neutralizar el ingreso del SARS-CoV-ACE2. Según la cantidad de anticuerpos administrados dependerá la protección que podría durar de semanas a meses. Por consiguiente, para una prevención eficaz resulta ser una opción indispensable a corto plazo en la enfermedad por COVID- 19. (21,22,23)

Así mismo se ha mostrado, los efectos de este anticuerpo, el cual no solo actúa en limitar el bloqueo de una nueva infección, sino que además acelera el aclaramiento de las células infectadas. (24)

No obstante, se ha propuesto otros posibles mecanismos que derivan del efecto de inmunomodulación que lograrían la prevención a complicaciones, en donde el plasma convaleciente bloquea autoanticuerpos que pueden estar implicados en pacientes con infección del virus SARS-CoV-2, básicamente en las dificultades que puede desarrollar el paciente como la trombosis intercedido por anticuerpos antifosfolípidos.

Otro mecanismo, son los efectos en las células dendríticas, que plantea que el plasma posiblemente ayuda a mejorar las propiedades antiinflamatorias de estas células tomando en cuenta el rol fundamental que juega la respuesta inflamatoria en pacientes que tienen la enfermedad. La consecuencia de las células linfocitarias T y B, también suscitan que el plasma modificaría la perduración de distintas poblaciones de linfocitos T, así como también en los linfocitos B. (25).

La recolección del plasma convaleciente, es por aféresis (26) de manera protocolar por personal competente y debe ser en una institución sanitaria certificada. (26 - 29). El volumen de extracción dependerá del donante, pero aproximadamente suele ser entre 200 a 600 ml de plasma. (26) (figura 1) La selección de pacientes para poder participar del proceso es tener una prueba positiva para enfermedad por COVID-19, haberse recuperado de la enfermedad,

y haber estado asintomático aproximadamente por 30 días. (30) Se recomienda aplicar el plasma convaleciente en la fase inicial de la infección para poder obtener resultados beneficiosos, de modo que el virus SARS-CoV-2, alcanza su punto máximo de viremia a los 7 días antes de que el paciente infectado cree anticuerpos, que normalmente lo hace a las dos semanas (6)

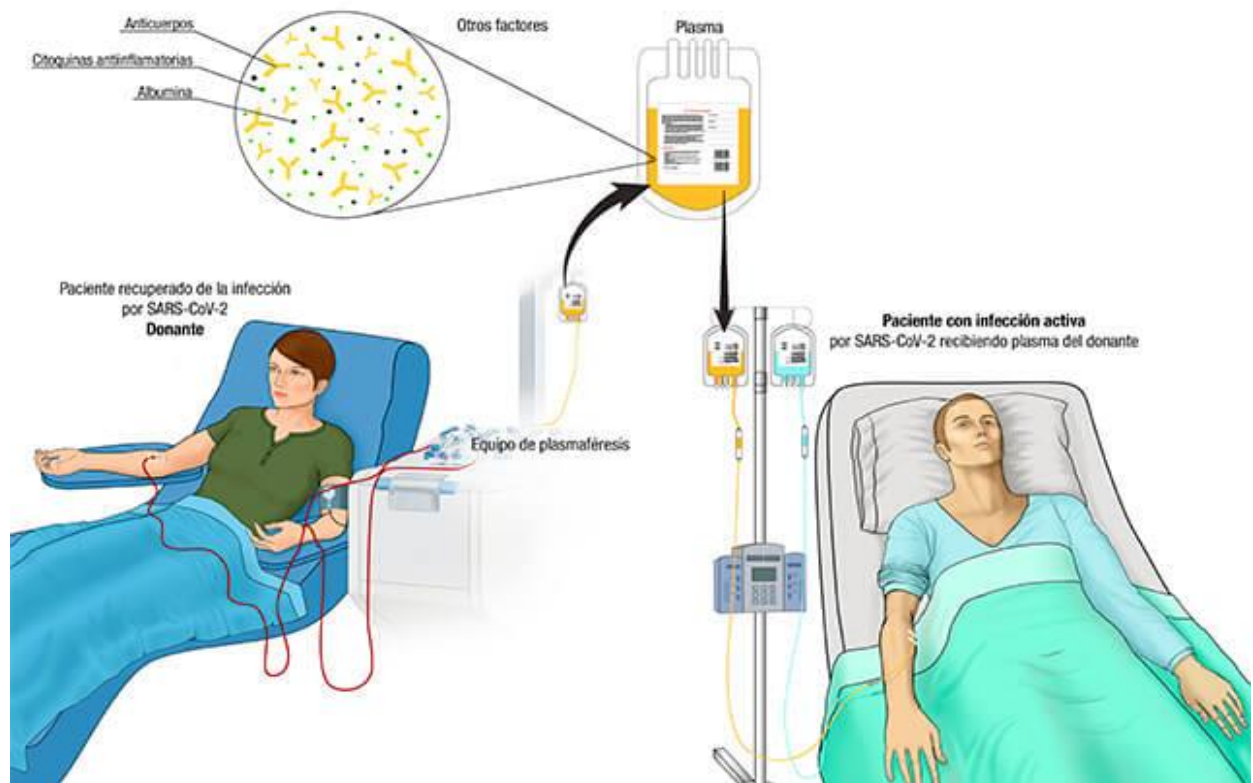


Figura 1: Representación esquemática de la obtención, recolección y administración. Tomado y modificado de Epstein J et al, 2020.

Eficacia del plasma convaleciente en pacientes con COVID-19

El virus SARS-CoV-2 es el nuevo virus emergente, causante de la actual pandemia. Hasta el momento no se tiene ninguna vacuna ni tratamiento efectivo frente a esta enfermedad, pero una nueva terapia con anticuerpos monoclonal humano (plasma convaleciente) se encuentra muy prometedor.

Se ha demostrado que el uso del plasma convaleciente es más prometedor si se aplica oportunamente, ya sea como profilaxis o dentro de los primeros 14 días

de síntomas. (31,32,33) En la actualidad tenemos más de 15 millones de pacientes con infección por COVID-19 recuperados, el cual es un valioso recurso de donación de plasma convaleciente.

En China durante la actual pandemia ya se estaba dando uso del plasma convaleciente y estudiando sus posibles beneficios. Uno de los primeros estudios reportados clínicos aleatorizados por Li et al durante la pandemia en Wuhan China, demostrando cierta mejoría en los pacientes con síntomas moderados, pero no se encontró mejoría del uso de estos anticuerpos en los pacientes críticos. (34)

Por otro lado, el investigador Shen et al en un estudio que hizo con 5 pacientes críticos en un hospital de China, destacó mejoría en varios parámetros a los 12 días, entre ellas la mejoría del valor SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), (PaO₂/FiO₂), reducción de la carga viral y disminución de los marcadores inflamatorios. (35)

Otra investigación que se ejecutó en Wuhan, tomó un grupo de 6 casos tratados con plasma convaleciente, demostrando resolución de las lesiones pulmonares en las imágenes radiológicas. (21)

El uso del plasma convaleciente redujo la carga viral y su uso no causó ningún efecto adverso grave en los receptores durante este brote actual en China. (31, 36) Existen además datos de eficacia del uso del plasma frente al SARS y MERS y uso en tratamiento de la enfermedad por COVID-19 en 245 pacientes. (32,36) Esto nos hace considerar el riesgo beneficio y tener en cuenta el uso de este tratamiento alternativo.

La tercera semana del mes de agosto, la FDA (Food and Drug Administration) aprobó el uso de emergencia esta terapia, plasma convaleciente, para un paciente con infección por COVID-19. (37)

Un estudio realizado en la india (Ensayo PLACID) investigó la efectividad del uso de plasma de convalecencia para tratar la enfermedad moderada por COVID-19 en adultos. Incluyeron a 446 pacientes infectados por COVID-19 moderado que presentaban una relación PaO₂ / FiO₂ entre 200 mm Hg y 300 mm Hg o una

frecuencia respiratoria de más de 24 respiraciones por minuto, con una saturación de oxígeno del 93% o menos en el aire ambiental), de los cuales 235 fueron asignados al tratamiento de plasma convaleciente con el mejor estándar de atención (intervención) y 229 solo al mejor estándar de atención (control). Los participantes de intervención recibieron dos dosis de 200 ml de plasma convaleciente, transfundidas con 24 horas de diferencia. La evolución al cuadro grave o la mortalidad por todas las causas a los 28 días después del reclutamiento ocurrió en el 44 (19%) de los pacientes en el grupo de intervención y 41 (18%) en el grupo control (diferencia de riesgo 0,008 con un IC 95%: -0,062 a 0,078); cociente de riesgo 1,04, IC95% 0,71 a 1,54). Además, evidenciaron que el plasma de convalecencia no se asoció con una disminución en la progresión a infección por COVID-19 grave o mortalidad. Por lo tanto este ensayo tiene una alta generalización y se aproxima al uso de plasma convaleciente en entornos de la vida real con capacidad de laboratorio limitada. La medición previa de los títulos de anticuerpos neutralizantes en donantes y participantes podría definir aún más la función del plasma convaleciente en el tratamiento de la enfermedad por COVID-19. (CTRI / 2020/04/024775.) (38)

De igual forma en otro ensayo clínico aleatorizado multicentrico realizado en China, donde se evaluó, la eficacia y los efectos adversos del plasma convaleciente agregado al tratamiento estándar, en comparación con el tratamiento estándar solo, para pacientes con infección por COVID-19 grave o potencialmente mortal, exhibió que de los 101 participantes, la mejoría clínica a los 28 días se produjo en el 51,9% (27/52) del grupo de plasma convaleciente frente al 43,1% (22/51) del grupo de control (diferencia, 8,8% [IC del 95%, -10,4% a 28,0%]; riesgo ratio [HR], 1,40 [IC del 95%, 0,79-2,49]; $p = 0,26$). Asimismo, no hubo diferencias significativas en cuanto a la variable predictora de mortalidad a los 28 días. En consecuencia el tratamiento con plasma de convalecencia se asoció con una tasa de conversión negativa de la PCR viral a las 72 horas en el 87,2% del grupo de plasma convaleciente frente al 37,5% del grupo de control (OR, 11,39 [IC del 95%, 3,91-33,18]; $P < 0,001$) . Entre los pacientes con enfermedad por COVID-19 grave, la terapia con plasma de convalecencia adicionada al tratamiento estándar, en comparación con el

tratamiento estándar solo, no dio como resultado una mejora estadísticamente significativa en el tiempo hasta la mejoría clínica dentro de los 28 días (ChiCTR2000029757) (39)

Considerando también que en respuesta al brote de infección por COVID-19 en los Estados Unidos y las altas tasas de letalidad, la FDA, en colaboración con la Clínica Mayo y la comunidad nacional de bancos de sangre, desarrollaron un Programa de Acceso Ampliado (EAP) nacional para recolectar y distribuir plasma de convalecencia COVID-19. De acuerdo a la investigación de indicadores clave de seguridad en 5000 pacientes transfundidos con plasma de convalecencia COVID-19, se mostró una incidencia de eventos adversos graves (AAG) relacionados con la transfusión de menos del 1% y una tasa de mortalidad del 14,9% (40).

Del mismo modo se estima en el contexto de la actualización sobre las métricas de seguridad clave después de la transfusión de plasma convaleciente en pacientes hospitalizados con infección por COVID-19, teniendo en cuenta previamente la evidencia sobre la seguridad en 5000 pacientes hospitalizados, de modo que el Programa de acceso ampliado de la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU., transfundió plasma convaleciente a 20.000 pacientes hospitalizados. La incidencia de todos los eventos adversos graves fue baja; estos incluyeron reacciones transfusionales (n = 78; <1%), eventos tromboembólicos (n = 113; <1%) y eventos cardíacos (n = 677, 3%). En particular, se consideró que la gran mayoría de los eventos tromboembólicos (n = 75) y los eventos cardíacos (n = 597) no estaban relacionados con la transfusión de plasma. La tasa de mortalidad a los 7 días fue del 13,0% (12,5%, 13,4%), y fue más alta entre los pacientes más críticamente enfermos en comparación con sus homólogos menos enfermos, incluidos los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos frente a los no ingresados (15,6 frente a 9,3%), ventilados mecánicamente versus no ventilados (18,3% frente a 9,9%), y con choque séptico o disfunción multiorgánica frente aquellos sin disfunción multiorganica (21,7% vs 11,5%). Estos datos actualizados proporcionan pruebas sólidas de que la transfusión de plasma convaleciente es segura en pacientes hospitalizados con enfermedad por COVID-19, y respaldan

la idea de que la administración temprana de plasma dentro del curso clínico de infección por COVID-19 tiene más probabilidades de reducir la mortalidad.(41)

En otro ensayo clínico (PLASM -AR) reciente, realizado en 12 hospitales de Argentina, donde evaluó si la administración de plasma convaleciente es seguro. De los 334 pacientes, el promedio de edad fue 62 años, con una mayor proporción de varones (31,8% eran mujeres.). Encontraron que los pacientes hospitalizados con neumonía por infección por COVID-19 con criterios de gravedad, el uso de plasma de convalecientes no produjo un beneficio clínico significativo a los 7, 14 o 30 días de seguimiento en comparación con el uso de placebo (42)

Los resultados obtenidos de diferentes estudios se adicionan al debate continuo sobre la utilidad del plasma convaleciente como tratamiento para la enfermedad por COVID-19. Pero debido a que el sistema inmunológico de las personas varía ampliamente, esto ha llevado a resultados contradictorios sobre la efectividad de la terapia

Inmunoterapias basadas en anticuerpos y uso de plasma de convalecencia

Las estrategias inmunoterapéuticas basadas en anticuerpos que utilizan plasma de convalecencia, anticuerpos monoclonales (mAb), anticuerpos neutralizantes (NAb) e inmunoglobulinas intravenosas tienen potencial terapéutico. Aunque el plasma derivado de pacientes convalecientes es una buena fuente de NAb policlonales, su resultado es impredecible debido a la variabilidad de los sueros obtenidos de diferentes pacientes. Asimismo existe una necesidad urgente de desarrollar mAb e identificar su objetivo ideal. Los anticuerpos monoclonales contra las dianas virales específicas pueden identificarse mediante el método de

Inmunización convencional de ratones o el aislamiento de las células B de memoria específicas del antígeno de los pacientes recuperados. Mediante estos enfoques, se puede identificar el gen del receptor de células B y se puede sintetizar un anticuerpo monoclonal terapéutico a gran escala expresando el gen en líneas celulares (43). Se consideran además que son potenciales herramientas terapéuticas que podrían ser dirigidos específicamente al dominio de unión al receptor (RBD, N318-V510) de la proteína S o también a la proteína

receptora ACE2 de tal manera que en ambos casos se bloquearía el ingreso viral (7). La IgIV es un producto derivado de la sangre que se ha utilizado durante varias décadas. Contiene IgG policlonal aislada de donantes sanos. La terapia con IgIV es otra terapia inmunoterapéutica (44,45)

En la actualidad, existe una necesidad urgente de inmunoterapéuticos eficaces y seguros, que se encuentran adecuados para todas las categorías fisiológicas de la humanidad, los cuales pueden usarse para tratar a pacientes con infección por COVID-19 en estado crítico y usarse de manera profiláctica para proteger a los profesionales de la salud, los trabajadores de primera línea y la población en niveles superiores riesgo de adquirir la enfermedad.

Efectos adversos del plasma convaleciente

Como todo los medicamentos o la transfusión de cualquier hemocomponente, la transfusión de plasma convaleciente asume distintos efectos adversos, estos son: aumentos leves de temperatura, urticaria, infecciones debidas transfusión, hemólisis y otras poco comunes, como la lesión pulmonar aguda (TRALI) o la sobrecarga circulatoria (TACO). (46)

Se conoce a la (TACO) como el efecto adverso grave más común de la Transfusión de plasma convaleciente. Hasta un 12% de la población de pacientes con riesgo. (47) Este porcentaje se espera que aumente si el paciente COVID es anciano y está en soporte ventilatorio mecánico, aumentando su mortalidad. (48)

La transmisión del virus SARS- CoV-2 mediante la transfusión, no se considera relevante, puesto que los portadores con síntomas tendrían solo el 1% del ARN del virus en la Sangre. (49)

En un ensayo clínico multicéntrico con 103 pacientes en Wuhan China, 2 participantes mostraron efectos adversos inmediatos. El participante del grupo de infección por COVID-19 grave desarrolló escalofríos y erupciones en las 2 horas post transfusión, pero fue recuperado con tratamiento oportuno de corticoide. Por otro lado, el paciente del grupo de infección por COVID-19 mortal dentro de las 6 horas post transfusión mostró un cuadro de disnea severa y

cianosis, recuperándose a las 2 horas con corticoide, aminofilina y otros cuidados. (34)

En un estudio piloto realizado también en China con 10 pacientes (6 varones y 4 mujeres) de edad Media 52.5, todos estos en UCI con ventilador mecánico, solo 1 de ellos tuvo un efecto secundario leve de la mancha roja facial evanescente el cual fue manejado sin ningún desenlace fatal. (50)

Además, en un estudio realizado en EEUU con 5000 pacientes hospitalizados con enfermedad por COVID-19 grave y que fueron transfundidos con plasma convaleciente solo el 1% presento algún efecto adverso. De los 36 eventos adversos solo 2 demostraron estar relacionados directamente con la transfusión. (51)

Por otro lado, una revisión sistemática de 32 estudios en SARS e Influenza realizada por Mair-Jenkins et al. Refiere que no se evidenció eventos adversos. (59) Al igual que en el Caso del Nuevo Coronavirus en su revisión sistemática de Rajendran et al. Concluye que no se evidenciaron efectos adversos por el uso de plasma convaleciente. (52)

A pesar que haya riesgo de efectos adversos frente a la transfusión del plasma convaleciente, estas son muy bajas y en su mayoría eventos leves que pueden ser controlados.

Conclusión

Nuestro planeta ha sido atacado por un virus mortal. Hoy en día, se está trabajando en encontrar una vacuna para esta enfermedad; además de las diferentes terapéuticas que han sido planteadas a lo largo de lo que va el año. Debe tenerse en cuenta lo evidenciado en diferentes estudios, donde muestran que el tratamiento con plasma convaleciente no aumento el porcentaje de pacientes que alcanzaron mejoría clínica a los 28 días, en comparación con el tratamiento estándar. Sin embargo, en pacientes menos graves, el tiempo para lograr mejoría clínica es más corto. Asimismo se considera que el uso de plasma convaleciente incrementó la proporción de pacientes con carga viral indetectable a las 72 horas. Los hallazgos de los estudios incluidos en la presente revisión,

coinciden, en no observar diferencias en la reducción de la mortalidad entre pacientes tratados con plasma convaleciente o tratamiento estándar y los eventos adversos asociados con la transfusión de plasma convaleciente presentan un bajo porcentaje. Considerando la aplicación de estrategias terapéuticas conocidas seguras que incluyen el uso de plasma convaleciente, no se dispone hasta este momento de datos certeros respecto de su eficacia. Por consiguiente, se puede concluir que la realización de TPC en pacientes con diferentes tipos de virus, incluso el virus SARS-CoV-2, presenta un buen perfil de seguridad y que podría ser administrado como alternativa en pacientes con enfermedad por COVID-19.

BIBLIOGRAFÍA

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
2. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19), situation reports [Internet]. [citado el 10 de agosto del 2020]. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200426-sitrep-97-covid-19.pdf?sfvrsn=d1c3e800_6
3. World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard, [Internet]. [citado el 10 de agosto del 2020]. Disponible en: <https://covid19.who.int/>
4. Ministerio de Salud. Centro Nacional de Epidemiología, prevención y control de enfermedades. Alerta epidemiológica 13 – 2020, [Internet]. Lima: Dirección General de Epidemiología, MINSA; 2020. [citado el 10 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/alertas/2020/AE013.pdf>
5. Plataforma digital única del Estado Peruano. Coronavirus en el Perú: casos confirmados [Internet]. Lima; 2020 [citado el 10 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.gob.pe/8662>
6. Cheng Y, Wong R, Soo Y, Wong W, Lee C, Ng M et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2004;24(1):44-46.

7. Zhou B, Zhong N, Guan Y. Treatment with Convalescent Plasma for Influenza A (H5N1) Infection. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(14):1450-1451.
8. Hung I, To K, Lee C, Lee K, Chan K, Yan W et al. Convalescent Plasma Treatment Reduced Mortality in Patients With Severe Pandemic Influenza A (H1N1) 2009 Virus Infection. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;52(4):447-456.
9. Ko J, Seok H, Cho S, Eun Ha Y, Baek J, Kim S et al. Challenges of convalescent plasma infusion therapy in Middle East respiratory coronavirus infection: a single centre experience. *Antiviral Therapy*. 2018;23(7):617-622.
10. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(8):727-733.
11. Chan J, Yuan S, Kok K, To K, Chu H, Yang J et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet*. 2020;395(10223):514-523.
12. Peiris J, Lai S, Poon L, Guan Y, Yam L, Lim W et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *The Lancet*. 2003;361(9366):1319-1325.
13. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. 2020;395(10224):565-574.
14. Chen L, Xiong J, Bao L, Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020;20(4):398-400.
15. Casadevall A, Pirofski L. The convalescent sera option for containing COVID-19. *Journal of Clinical Investigation*. 2020;130(4):1545-1548.
16. Zhang J, Xie B, Hashimoto K. Current status of potential therapeutic candidates for the COVID-19 crisis. *Brain Behav Immun*. 2020; S0889-1591(20)30589-4.

17. Brown B, McCullough J. Treatment for emerging viruses: Convalescent plasma and COVID-19. *Transfusion and Apheresis Science*. 2020;59(3):102790.
18. Nina Garcia Nelson M., Cussi coronel Guiselle Alejandra. Uso de plasma convaleciente en pacientes con COVID-19. *Gac Med Bol* [Internet]. 2020 Ago [citado 2020 ago. 19]; 43(1): 80-85. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1012-29662020000100013&lng=es.
19. Matthay M, Aldrich J, Gotts J. Treatment for severe acute respiratory distress syndrome from COVID-19. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(5):433-434.
20. Benjamin R, McLaughlin L. Plasma components: properties, differences, and uses. *Transfusion*. 2012;52:9S-19S.
21. 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. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(10):1890-1901.
22. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerging Microbes & Infections*. 2020;9(1):727-732.
23. Papaluca A, *Uso Del Plasma Convaleciente Contra El Covid – ABC*, revista abc, 2020. [Internet]. [citado el 20 de agosto del 2020]. Disponible en: <https://www.abc.com.py/edicion-empresa/suplementos/abc-revista/2020/08/09/uso-del-plasma-convaleciente-contra-el-covid/>
24. Lu C, Murakowski D, Bournazos S, Schoofs T, Sarkar D, Halper-Stromberg A et al. Enhanced clearance of HIV-1-infected cells by broadly neutralizing antibodies against HIV-1 in vivo. *Science*. 2016;352(6288):1001-1004.
25. Rojas M, Rodríguez Y, Monsalve D, Acosta-Ampudia Y, Camacho B, Gallo J et al. Convalescent plasma in Covid-19: Possible mechanisms of action. *Autoimmunity Reviews*. 2020;19(7):102554.
26. Epstein J, Burnouf T. Points to consider in the preparation and transfusion of COVID-19 convalescent plasma. *Vox Sanguinis*. 2020;115(6):485-487.

27. Ministerio de Sanidad. Recomendaciones para la obtención de plasma de donantes convalecientes de covid-19. Comité Científico para la Seguridad Transfusional (CCST). España, 2020.
28. Tiberghien P, Lamballerie X, Morel P, Gallian P, Lacombe K, Yazdanpanah Y. Collecting and evaluating convalescent plasma for COVID-19 treatment: why and how?. *Vox Sanguinis*. 2020;115(6):488-494.
29. Ministerio de Sanidad. Directrices para la obtención de plasma de donantes convalecientes de la covid-19. Comité Científico para la Seguridad Transfusional (CCST). España, 2020.
30. National Institute of Health. Clinical Center: Convalescent Plasma [Internet]. *Clinicalcenter.nih.gov*. 2020 [citado el 27 octubre del 2020]. Disponible en: https://clinicalcenter.nih.gov/blooddonor/donationtypes/convalescent_plasma.html
31. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J et al. The feasibility of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients: a pilot study. 2020.
32. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie J, Cleary P, Khaw F, Lim W 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. *Journal of Infectious Diseases*. 2014;211(1):80-90.
33. Cunningham A, Goh H, Koh D. Treatment of COVID-19: old tricks for new challenges. *Critical Care*. 2020;24(1).
34. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19. *JAMA*. 2020;324(5):460.
35. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA*. 2020;323(16):1582.
36. China puts 245 COVID-19 patients on convalescent plasma therapy - Xinhua | English.news.cn [Internet]. *Xinhuanet.com*. 2020 [citado el 26 de

agosto del 2020]. Disponible en: http://www.xinhuanet.com/english/2020-02/28/c_138828177.htm

37. Sanjay Gupta, Jamie Gumbrecht. La FDA anuncia autorización de emergencia para el plasma convaleciente en tratamiento contra el covid-19. CNN en español [Internet] 2020 [citado el 26 de agosto de 2020]; p. 1. Disponible en: <https://cnnespanol.cnn.com/2020/08/23/la-fda-anuncia-autorizacion-de-emergencia-para-el-plasma-convaleciente-en-tratamiento-contra-el-covid-19/>
38. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P, et al. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *BMJ* [Internet]. 23 de octubre de 2020 [citado 25 de noviembre de 2020];371. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7578662/>
39. 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*. 04 de 2020;324(5):460-70.
40. 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*. 01 de 2020;130(9):4791-7.
41. Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, Kunze KL, Johnson PW, Lesser ER, et al. Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(9):1888-97.
42. Plasma contra el covid: un primer estudio en Argentina no arrojó claros beneficios [Internet]. *Diario Río Negro*. 2020 [citado 25 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://www.rionegro.com.ar/plasma-contra-el-covid-un-primer-estudio-en-argentina-no-arrojo-claros-resultados-1520807/>
43. Sharun K, Tiwari R, Iqbal Yattoo M, Patel SK, Natesan S, Dhama J, et al. Antibody-based immunotherapeutics and use of convalescent plasma to counter COVID-19: advances and prospects. *Expert Opin Biol Ther*. 2020;20(9):1033-46.

44. Lozada-Requena I, Núñez Ponce C, Lozada-Requena I, Núñez Ponce C. COVID-19: respuesta inmune y perspectivas terapéuticas. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. abril de 2020;37(2):312-9.
45. Cao W, Liu X, Bai T, Fan H, Hong K, Song H, et al. High-Dose Intravenous Immunoglobulin as a Therapeutic Option for Deteriorating Patients With Coronavirus Disease 2019. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 21 de marzo de 2020 [citado 25 de noviembre de 2020];7(3). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7111600/>
46. Keam S, Megawati D, Patel SK, Tiwari R, Dhama K, Harapan H. Immunopathology and immunotherapeutic strategies in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Rev Med Virol* [Internet]. 9 de julio de 2020 [citado 25 de noviembre de 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7404843/>
47. Pandey S, Vyas G. Adverse effects of plasma transfusion. *Transfusion*. 2012;52:65S-79S.
48. Bosboom J, Klanderman R, Migdady Y, Bolhuis B, Veelo D, Geerts B et al. Transfusion-Associated Circulatory Overload: A Clinical Perspective. *Transfusion Medicine Reviews*. 2019;33(2):69-77.
49. Zheng Y, Ma Y, Zhang J, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews Cardiology*. 2020;17(5):259-260.
50. Bloch E, Shoham S, Casadevall A, Sachais B, Shaz B, Winters J et al. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. *Journal of Clinical Investigation*. 2020;130(6):2757-2765.
51. Joyner M, Wright R, Fairweather D, Senefeld J, Bruno K, Klassen S et al. Early safety indicators of COVID-19 convalescent plasma in 5000 patients. *Journal of Clinical Investigation*. 2020;130(9):4791-4797.
52. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie J, Cleary P, Khaw F, Lim W 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. *Journal of Infectious Diseases*. 2014;211(1):80-90.