

El plasma de convalecientes como un tratamiento potencial en pacientes con COVID-19

Convalescent plasma as potential treatment for COVID-19 patients

Elia de la Caridad Rodríguez-Venegas^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-9698-4352>

Julio Ernesto Fontaine-Ortiz² <https://orcid.org/0000-0002-3993-851X>

José Alejandro Ávila-Cabreja² <https://orcid.org/0000-0003-0900-2101>

¹Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Facultad de Ciencias Médicas Finlay-Albarrán. La Habana, Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Facultad de Ciencias Médicas Manuel Fajardo. La Habana, Cuba.

* Autor para la correspondencia: eliarguez@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El plasma de convalecientes es una inmunoterapia pasiva que se ha usado para el tratamiento y prevención de muchas enfermedades infecciosas por más de un siglo. Dada la falta de tratamiento específico para el nuevo coronavirus SARS-CoV-2, el plasma de convalecientes es una alternativa terapéutica potencial contra la COVID-19.

Objetivo: Realizar una revisión del empleo del plasma de convalecientes como alternativa terapéutica a la COVID-19.

Desarrollo: Se empleó la estrategia de búsqueda del tema; consultando las bases de datos Pubmed, SciELO, Lilacs, Cochrane Library y Web of Science. El plasma de convalecientes ha mostrado efectividad en el tratamiento de varias enfermedades virales. Así, la evidencia sobre su uso en los pacientes con COVID-19 es escasa, aunque se han obtenido resultados alentadores, pero no concluyentes por falta de un número mayor ensayos clínicos. Al mismo tiempo, Cuba incluye en sus protocolos de actuación contra la COVID-19 este tratamiento.

Conclusiones: Esta alternativa resulta una herramienta inmunoterapéutica en los pacientes con la COVID-19, ya que mejora el estado clínico y disminuir la tasa de letalidad. Sin embargo, se necesitan más ensayos clínicos controlados y aleatorizados que afirmen su efectividad y seguridad.

Palabras clave: SARS-CoV-2; COVID-19; inmunoterapia pasiva; plasma de convalecientes; plasma hiperinmune.

ABSTRACT

Introduction: Convalescent plasma is a form of passive immunotherapy which has been used for the treatment and prevention of many infectious diseases for more than one century. Given the absence of a specific treatment for the novel coronavirus SARS-CoV-2, convalescent plasma is a potential therapeutic alternative against COVID-19.

Objective: Carry out a review about the use of convalescent plasma as a therapeutic alternative against COVID-19.

Discussion: A search was conducted about the topic in the databases Pubmed, SciELO, Lilacs, Cochrane Library and Web of Science. Convalescent plasma has been shown to be effective in the treatment of several viral diseases. However, evidence of its use in COVID-19 patients is scant. Promising results have been obtained, though, but they are not conclusive due to the need of a larger number of clinical trials. In Cuba this treatment is included among the clinical management protocols for COVID-19.

Conclusions: This alternative is an immunotherapeutic tool for the treatment of COVID-19 patients, since it improves their clinical status and reduces lethality rates. However, more controlled and randomized clinical trials are required confirming its effectiveness and safety.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19; passive immunotherapy; convalescent plasma; hyperimmune plasma.

Recibido: 05/06/2020

Aceptado: 03/07/2020

Introducción

El plasma de convalecientes es una inmunoterapia pasiva que se ha usado para el tratamiento y prevención de muchas enfermedades infecciosas por más de un siglo, principalmente cuando no se obtienen vacunas y drogas específicas para contrarrestar infecciones emergentes. Se debe tener en cuenta que su función en la prevención es inmediata, pues la inmunoglobulina G (IgG) tiene una vida media de 28 días, por lo que su efecto no es prolongado en el tiempo.^(1,2,3) Esta terapia involucra la administración de anticuerpos obtenidos de un donante sensibilizado para un antígeno determinado a un individuo susceptible al mismo, con el propósito generalmente de tratar una enfermedad infecciosa provocada por un microorganismo que presenta dicho antígeno.⁽⁴⁾

El pasado diciembre de 2019, emergió en la provincia de Wuhan, China, un nuevo coronavirus nombrado SARS-CoV (del inglés: *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*)-2, dando lugar a la enfermedad de Coronavirus 2019 (COVID-19, por sus siglas en inglés), el cual se ha propagado rápidamente por todo el mundo debido a su alta transmisibilidad.^(5,6) Así, es declarada como pandemia el 11 de marzo del 2020 por la Organización Mundial de la Salud (OMS).⁽⁷⁾ A este nuevo coronavirus le anteceden los brotes del SARS-CoV, en el 2002, y el MERS-CoV (*Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*), en el 2012, ambos presentaron una alta letalidad.^(5,6)

Los pacientes con COVID-19 muestran en un 80 % de los casos síntomas leves, como fiebre, tos, mialgia, odinofagia, fatiga y generalmente presentan un buen pronóstico; mientras que de un 15 a 20 % progresa a cuadros severos de la enfermedad, especialmente en personas mayores de 60 años que presenten comorbilidades como diabetes mellitus, hipertensión arterial, cardiopatías, pacientes inmunodeficientes, cáncer, entre otras. Las formas severas pueden incluir disnea intensa, *shock*, lesiones inflamatorias y fluidos en los pulmones, daño orgánico agudo; lo cual puede conllevar a la muerte.^(5,8) Actualmente no existe una vacuna preventiva para el SARS-CoV-2, ni tratamiento específico para los pacientes con COVID-19, a quienes se les administra tratamiento sintomático y soporte vital para aquellos que presentan formas severas de la enfermedad. Sin embargo, se han desarrollado varios protocolos para el manejo de estos pacientes en diferentes países, como por ejemplo España, Italia, China y Alemania; así como el empleado en Cuba.^(9,10,11,12,13)

El tratamiento combinado de bajas dosis de corticoesteroides sistémicos, antivirales y el aerosol de interferón ha sido alentador como manejo de los pacientes críticos.⁽¹⁴⁾ Otro agente terapéutico que se ha empleado en los casos severos es el antimalárico fosfato de cloroquina, del cual se ha presumido cierta efectividad al inhibir la exacerbación de la neumonía, debido a su actividad inmunomoduladora.⁽¹⁵⁾ Aunque recientes estudios no reportan resultados significativos con

respecto a su uso en los pacientes con COVID-19, debido a que ha agravado el cuadro inflamatorio en los mismos.^(16,17)

Hasta el momento en que fue realizada la presente revisión, se reportaba al cierre del 19 de junio del 2020, 185 países con casos de COVID-19, con 8 457 305 casos confirmados y 453 882 fallecidos, con una letalidad de 5,37 %. En la región de las Américas se reportaron 4 170 615 casos confirmados, que constituyen el 49,31 % del total de los casos reportados en el mundo, con 215 737 fallecidos para una letalidad de 5,17 %.⁽¹⁸⁾ En Cuba se reportaban 2309 casos confirmados, 85 fallecidos (letalidad de 3,98 %) y 2071 recuperados.⁽¹⁹⁾

Aunque la COVID-19 se presenta con menor letalidad que el SARS-CoV y el MERS-CoV, presenta mayor nivel de transmisibilidad.⁽²⁰⁾ Dada su propagación mundial, las pérdidas de vida y económicas resultantes y los colapsos en los sistemas de salud de varios países, ha sido necesario el desarrollo de tratamientos alternativos contra el SARS-CoV-2. El objetivo de la presente investigación fue realizar una revisión del empleo del plasma de convalecientes como una alternativa terapéutica a la COVID-19.

Métodos

Se realizó una exhaustiva búsqueda y revisión en idioma inglés y español, utilizando las palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, plasma de convalecientes, plasma hiperinmune, inmunoterapia pasiva. Se consultaron las bases de datos Pubmed, SciELO, Lilacs, Cochrane Library y Web of Science. La estrategia de búsqueda que se empleó fue: COVID-19 OR SARS-CoV-2 AND plasma de convalecientes AND inmunoterapia pasiva AND plasma hiperinmune. Se obtuvieron un total de 84 artículos, entre estudios observacionales, ensayos clínicos, metaanálisis, entre otros. Así, se seleccionaron los de mayor relevancia y novedad para el objetivo planteado. Se descartaron 25 manuscritos por diversas razones: no se ajustaban al tema de revisión, el plasma de convalecientes no era la principal terapia estudiada, se reiteraban contenidos, algunos estudios presentaban demasiadas limitaciones. Finalmente, quedaron 59 artículos que constituyeron la bibliografía de la presente investigación.

Mecanismo de acción de la inmunización pasiva ante la COVID-19

La inmunización pasiva es un tipo de inmunización que tiene como objetivo administrar de forma pasiva a través del suero, generalmente, efectores de la respuesta inmune humoral.⁽²¹⁾ Los hemoderivados de convalecientes se obtienen al extraer la sangre o el plasma de un paciente recuperado de una enfermedad infecciosa previa, siendo una fuente de anticuerpos específicos contra el agente infeccioso de origen humano.

Diferentes productos de la sangre de convalecientes han sido empleados para obtener después de administrado la inmunidad pasiva adquirida artificialmente, como: la sangre de convalecientes, el plasma de convalecientes, la inmunoglobulina humana agrupada, los altos títulos de inmunoglobulina y los anticuerpos monoclonales o policlonales. El plasma de convalecientes es actualmente la terapia preferible de inmunización pasiva por varias razones: mayor volumen recaudado por sesión, la posibilidad de donaciones más frecuentes y la ausencia de impacto en la hemoglobina del donante gracias a la reinfusión de sus glóbulos rojos.^(21,22) No se ha esclarecido cuál es la formulación de hemoderivados más efectiva. Pero el plasma de convalecientes tiene la ventaja de que mientras sus anticuerpos limitan la replicación viral, los otros componentes del plasma pueden ejercer efectos beneficiosos.⁽²³⁾

En el caso de SARS-CoV-2, el mecanismo de acción anticipado por el cual la inmunización pasiva con anticuerpos mediará la inmunidad es la neutralización viral. *Beigel* y otros⁽²⁴⁾ refieren que distintos mecanismos son posibles, como la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y/o opsonofagocitosis, aunque esto se observa fundamentalmente en microorganismos extracelulares y en los virus que hacen viremia, algo que generalmente no provocan los virus respiratorios.

Un principio general sobre la inmunización pasiva es que es más efectiva cuando se emplea para la profilaxis que para el tratamiento de una enfermedad.⁽⁴⁾ Aunque este principio es principalmente una experiencia en las enfermedades infecciosas. Si es usada como terapia, es más efectiva cuando se administra en breve, luego de comenzado los síntomas.⁽⁴⁾ La razón de la variación temporal de la eficacia no está bien comprendida, no obstante, se ha observado que en la inmunización pasiva su mecanismo de acción se debe a la neutralización del agente inicial, el cual es probable que sea menor al establecido por la enfermedad.⁽²⁵⁾ Para que sea efectiva la inmunización pasiva, se debe administrar una suficiente cantidad de anticuerpos específicos contra el agente.^(4,26) Una vez administrado a una persona susceptible, estos anticuerpos circularán en la sangre del receptor, donde alcanzarán los tejidos proveyendo una protección contra la infección.

Antecedentes del uso del plasma de convalecientes

Desde 1880 hasta la era de los antibióticos, los productos de la sangre de convalecientes se emplearon para tratar muchas infecciones bacterianas y virales. En 1890, el primer acercamiento racional explorado por el fisiólogo von Behring y Kitasato para tratar la difteria fue el suero sanguíneo.⁽²⁷⁾ En otras infecciones bacterianas se ha utilizado como, por ejemplo: la escarlatina y la tos ferina.⁽²¹⁾

Estudios realizados durante la pandemia de la gripe española de 1918-1920 sugieren que el uso de los productos de la sangre de convalecientes pudiese ser efectivos. Por lo que por primera vez el plasma de convalecientes fue identificado como una terapia potencial para un gran número de infecciones virales.⁽²⁸⁾ En las siguientes décadas, se empleó con una posible eficacia en los brotes de sarampión, varicela, poliomielitis, infecciones por citomegalovirus y parvovirus, fiebre hemorrágica argentina (mal de Junín), fiebre hemorrágica boliviana (virus Machupo), y fiebre de Lassa.^(4,21,29,30,31,32)

Es notorio que históricamente el plasma de convalecientes fue desarrollado y empleado en muchos casos sin los medios para medir los títulos de anticuerpos y/o el conocimiento sobre los serotipos virales.⁽⁴⁾ Así, en estos estudios clínicos no se emplearon aún los criterios de aleatorizar y cegar como en los tiempos presentes.

En el actual siglo, el plasma de convalecientes se ha empleado durante epidemias virales, como el MERS-CoV, la influenza A H1N1 (la cual constituyó también una pandemia) y la influenza A H5N1, el SARS-CoV y el ébola.^(4,21)

Hung y otros,^(33,34) han realizado varios estudios al respecto, uno de los cuáles fue un ensayo clínico, el cual tuvo como objetivo medir la eficacia del plasma de pacientes convalecientes de H1N1. Lo cual demostró una reducción en la mortalidad y en la carga viral. *Cheng* y otros,⁽³⁵⁾ en una investigación de 1775 pacientes con SARS-CoV, obtuvieron resultados similares. Dos metaanálisis sobre la efectividad en pacientes con influenza y SARS hallaron una reducción del 21 % en la letalidad entre los pacientes transfundidos y no observaron efectos adversos.^(36,37) Sin embargo, *Beigel* y otros⁽³⁸⁾ no encontraron beneficios significativos en el objetivo primario de la normalización del estatus respiratorio en pacientes con influenza severa. Así, en la tercera fase de su ensayo clínico, concluyeron que probablemente no es suficiente para justificar el uso de plasma de convalecientes para tratar a pacientes con influenza A.⁽¹⁾

En el 2014, la OMS recomendó el uso de la transfusión de plasma de convalecientes del ébola como tratamiento empírico en pacientes infectados en los brotes de esta enfermedad.⁽³⁹⁾ Un estudio no aleatorizado con una muestra pequeña de 69 pacientes, en Sierra Leona, reveló mayor sobrevivencia para aquellos tratados con sangre de convalecientes.⁽⁴⁰⁾ Aunque, otro estudio realizado en Guinea no concluyó lo mismo.⁽⁴¹⁾

De acuerdo con el Consorcio Internacional de Infecciones Respiratorias Agudas y Emergentes, el plasma de convalecientes está indicado para el tratamiento de la infección severa por MERS-CoV, en donde ha mostrado ser efectivo en el mejoramiento de los síntomas y disminución de la tasa de mortalidad en los pacientes.^(42,43)

Aunque toda enfermedad viral es diferente, estas experiencias proveen un precedente histórico que resultan importante, alentador y útil. Por lo que podría ser una herramienta ventajosa en el uso de una estrategia inmunoterapéutica frente a la pandemia de la COVID-19.

Evidencia del plasma de convalecientes ante la COVID-19

Ahn y otros⁽⁴⁴⁾ reportaron el tratamiento exitoso con el uso del plasma de convalecientes en dos casos con COVID-19. El primer paciente fue transfundido al décimo día de la enfermedad y el segundo al sexto día, ambos con 500 mL de plasma de dos donantes convalecientes. Fue dividido en dos dosis con intervalo de 12 horas, cada una administrada en una hora. La fiebre y la demanda de oxígeno disminuyeron al siguiente día, mejorando su condición clínica, además disminuyeron los valores de interleucina (IL)-6 y proteína C reactiva los cuales estaban aumentados, regresaron sus valores a su rango normal. Ninguno presentó reacciones adversas.

Shen y otros⁽⁴⁵⁾ reportaron sus hallazgos en un estudio preliminar de 5 pacientes críticos con COVID-19 tratados con esta misma inmunización pasiva. Los mismos recibieron la transfusión de plasma de convalecientes con títulos de unión a anticuerpos específicos (IgG) contra SARS-CoV-2 mayor que 1:1000 y títulos de neutralización mayor que 40. El plasma de convalecientes fue administrado entre 10-22 días después del ingreso hospitalario. Así, refirieron una reducción de la carga viral y el mejoramiento de los parámetros clínicos de sus pacientes, disminuyó la temperatura corporal, mejoró la saturación de oxígeno, la función respiratoria y signos de lesiones radiográficas de tórax. Se debe puntualizar que todos los pacientes recibieron antivirales, lo que contribuyó a la

disminución de la carga viral observada. Aunque los resultados no son concluyentes, dada la pequeña muestra estudiada.

Otro estudio clínico que incluyó a 10 pacientes críticos con COVID-19 pertenecientes a 3 hospitales diferentes en Wuhan, realizado por *Duan* y otros⁽⁷⁾ obtuvieron los siguientes efectos postransfusión de plasma de convalecientes: mejoría de los síntomas, reducción de las lesiones en la tomografía de tórax, aminoración de los criterios rutinarios de laboratorio y la función pulmonar, y desaparición del ARN del SARS-CoV-2. A estos pacientes se les administró una dosis de 200 mL con títulos de anticuerpos neutralizantes por encima de una titulación de 1:640, sumado al soporte vital y agentes antivirales. El promedio de tiempo desde iniciada la enfermedad hasta el momento de la transfusión fue de 16,5 días.

Recientemente fueron publicados los resultados del primer ensayo clínico aleatorizado, realizado en siete centros médicos de Wuhan, China, por *Li* y otros,⁽⁴⁶⁾ que evaluó la efectividad del plasma de convalecientes en pacientes con COVID-19 en estado severo y crítico. El grupo experimental estuvo conformado por 52 pacientes a los que se les administró el plasma más el tratamiento estándar; al grupo de control, compuesto por 51 pacientes, solo se empleó el tratamiento estándar. El título de anticuerpo IgG específico del dominio de unión al receptor de la proteína S (S-RBD, por sus siglas en inglés) fue medido para los productos de plasma de convalecientes y se reportó de la siguiente manera: menor de 1:160; 1:160; 1:320; 1:640; 1:1280; o mayor que 1:1280. Hubo una correlación positiva entre el título de neutralización viral de SARS-CoV-2 y el título de anticuerpo IgG específico S-RBD. Un título de neutralización sérico de 1:80 es aproximadamente equivalente a un título de 1:1280 para anticuerpo IgG específico S-RBD. Para asegurar la potencia terapéutica del plasma de convalecientes, solo las unidades de plasma con un título de anticuerpo IgG específico S-RBD de al menos 1:640 fue empleado en este estudio. La transfusión fue aproximadamente de 4 a 13 mL/kg de peso. Fue administrado a 10 mL en los primeros 15 minutos, lo cual se incrementó en 100 mL por hora con monitoreo constante.

No hubo diferencias significativas en cuanto a los resultados según el mejoramiento clínico en 28 días. Tampoco en los resultados según la mortalidad a los 28 días. Se obtuvo cierta mejoría clínica en los pacientes severos, no así en los críticos.⁽⁴⁶⁾ Además, se observó mayor eficacia en los individuos menos graves, pues la terapia con anticuerpos generalmente actúa mejor cuando se administra tempranamente. Sin embargo, cualquier indicio de posible beneficio en el grupo de pacientes severos es notable, porque estos individuos presentaban la enfermedad avanzada, lo cual

no fue considerado óptimo para esta terapia. La falta de eficacia entre los pacientes críticos, con ventilación mecánica, algunos con fallo multiorgánico, muestra que probablemente el proceso fisiopatológico en los mismos fuese irreversible.⁽⁴⁷⁾

A las 24, 48 y 72 horas, los índices de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real, (RT-PCR, por sus siglas en inglés), negativos para SARS-CoV-2 en el grupo caso fueron significativamente mayores que en el grupo control. Demostrando que el tratamiento con plasma de convalecientes está asociado con actividad antiviral en pacientes con COVID-19. Las principales limitaciones del estudio fueron que presentaron un tamaño muestral pequeño y el estudio concluyó pronto, por lo que limitó el seguimiento clínico para poder determinar si hubo en los pacientes mejoría clínica estadísticamente significativa. Además, el resultado según el mejoramiento clínico fue basado en ciertos criterios subjetivos del manejo de los internistas.⁽⁴⁶⁾

Este ensayo clínico provee una importante señal de posibles beneficios en el grupo de pacientes severos por la COVID-19 y sugiere que altos títulos de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 puede tener eficacia antiviral.⁽⁴⁷⁾ Esto debe estimular a la realización de más ensayos clínicos para establecer las condiciones óptimas para la terapia con anticuerpos contra la COVID-19 y sugiere que estudios futuros deben enfocarse en determinar la eficacia en pacientes con menor gravedad de la enfermedad.

Aún falta evidencia científica sobre el tratamiento con plasma de convalecientes para COVID-19, por lo que las dosis apropiadas y los protocolos de administración no están estandarizados todavía.⁽⁴⁸⁾ Dada la efectividad clínica del plasma de convalecientes, demostrado históricamente y en la poca evidencia que existe con la COVID-19, la Administración de Alimentos y Medicamentos, (FDA por sus siglas en inglés), ha garantizado el permiso para aplicar dicho protocolo de inmunización pasiva en el tratamiento de pacientes COVID-19 críticos.⁽⁴⁹⁾ Sin embargo, en las “Guías de manejo de adultos críticos con COVID-19”,⁽⁵⁰⁾ publicada en la revista *Critical Care Medicine*, recomiendan no emplearlo rutinariamente, dado la escasa evidencia reportada de su eficacia. En los protocolos de China, se emplea en los pacientes severos o inmunodeprimidos.⁽¹³⁾

Aunque la eficacia y seguridad no se han probado completamente para el nuevo coronavirus, este tipo de inmunoterapia pudiese ser una alternativa de tratamiento en los protocolos de actuación en pacientes con COVID-19.^(4,20) El plasma de convalecientes puede prevenir las complicaciones como la tormenta de citoquinas,⁽⁵¹⁾ en aquellos pacientes con COVID-19 que sumado presenten

una enfermedad crónica no transmisible de base, lo cual empeora el pronóstico. También constituye un esfuerzo para reducir los síntomas y la tasa de mortalidad en los pacientes con COVID-19. La eficacia de estos enfoques no puede ser inferida sin llevar a cabo ensayos clínicos controlados.⁽⁴⁾ Basados en la experiencia histórica con la administración de anticuerpos, se puede presumir que sería más efectivo en la prevención de la enfermedad que en el tratamiento una vez establecida la COVID-19.⁽²⁸⁾

Según *Casadevall* y *Pirofski*,⁽⁴⁾ para la administración del suero de convalecientes en pacientes con COVID-19 las siguientes condiciones deben estar presentes: disponibilidad de donantes que se hayan recuperado de la enfermedad, facilidades en los bancos de sangre para procesar las donaciones, disponibilidad de pruebas, incluyendo las serológicas para detectar SARS-CoV-2 en el suero y las virológicas para medir la neutralización viral, soporte virológico en los laboratorios para realizar estas pruebas, protocolos profilácticos y terapéuticos que deben incluir ensayos clínicos aleatorizados para evaluar la eficacia de cualquier intervención y medir la respuesta inmune. Por último, una regulación que incluya la revisión y aprobación institucional.

Posibles efectos adversos

El riesgo de la inmunización pasiva se clasifica en dos categorías, lo conocido y lo teórico. Los riesgos conocidos son aquellos asociados a la transferencia de sustancias de la sangre, lo cual incluye una infección inadvertida con otros agentes infecciosos y reacciones a los constituyentes del suero.⁽⁴⁾ Con las técnicas modernas en los bancos de sangre se pueden detectar los microorganismos que pudiesen encontrarse en la sangre de los donantes y, además, permiten clasificar el grupo sanguíneo tanto de donantes como receptores, por lo que el riesgo antes mencionado es bajo.

El riesgo teórico involucra el fenómeno de mejoramiento del cuadro clínico provocado por la infección dependiente de anticuerpos que ocurre a concentraciones subneutralizantes, lo que puede suprimir la inmunidad innata antiviral y así puede permitir un crecimiento logarítmico intracelular del virus.^(4,52) Existe el asunto teórico de que los anticuerpos contra un tipo de coronavirus podrían mejorar la infección de otra cepa viral.⁽⁵³⁾ Otro riesgo teórico es que la administración de anticuerpos a aquellos expuestos al SARS-CoV-2 puede prevenir la enfermedad en forma tal que atenúe la respuesta inmunológica, dejando a tales individuos vulnerables a una reinfección

subsecuente.⁽⁵⁴⁾ Esto debe ser investigado como parte de un ensayo clínico midiendo la respuesta inmune.

Duan y otros⁽⁷⁾ reportaron como efectos adversos: dos pacientes que mostraron máculas rojas faciales evanescentes. Ninguna reacción severa fue observada después de la transfusión.

En el estudio de *Li* y otros⁽⁴⁵⁾ se obtuvo dos pacientes con reacciones adversas, uno con reacción alérgica a la transfusión no severa y fiebre, recuperado luego de la administración de dexametasona y prometazina. El otro paciente que se encontraba crítico presentó disnea y cianosis, el cual mejoró luego de administrarle dexametasona, aminofilina y otros cuidados vitales. Esto se determinó como disnea severa posiblemente asociada a la transfusión.

El tratamiento con plasma de convalecientes puede estar relacionado con daño pulmonar agudo asociado a la transfusión y otras reacciones alérgicas.⁽²⁾ Un caso con esta reacción poco común fue descrito en una mujer con ébola que fue sometida a dicho tratamiento.⁽⁵⁵⁾ También está descrito que el tratamiento con inmunoglobulina humana se asocia a un aumento del riesgo de evento trombotico en el mismo día de haber sido aplicada la transfusión (0,04-14,9 %).⁽⁵⁶⁾ También se conoce que la transfusión de plasma puede conllevar a daño renal agudo.⁽⁵⁷⁾

La COVID-19 es una pandemia sin precedentes para la salud pública y la economía mundial. Hoy, enfermeras, médicos, entre otros trabajadores sanitarios, se encuentran expuestos a casos confirmados con la COVID-19, algunos de ellos se han infestado con el SARS-Cov-2 desarrollando la enfermedad. Esto ha conllevado a que los mismos sean sometidos a cuarentena, lo que ha contribuido aún más al colapso de los sistemas de salud.⁽⁴⁾ En este contexto, el plasma de convalecientes se podría obtener rápidamente y una vez administrado podría proveer inmunidad pasiva en contra del SARS-CoV-2.

Cuba en el uso del plasma de convalecientes contra la COVID-19

En Cuba, antes de ser reportados los primeros casos de COVID-19, se estaba trabajando en un protocolo de actuación frente a la pandemia. La misión del Programa Nacional de Sangre, y un grupo de expertos de varias instituciones, en particular del Instituto de Hematología e Inmunología, se trazó el objetivo de investigar cómo se estaba aplicando a nivel mundial el plasma de convalecientes en la COVID-19. Así como los resultados y experiencias satisfactorios obtenidos en otros países. Además, la propuesta de tratamiento presentada tuvo en cuenta las orientaciones

de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS).^(9,58)

Esta estrategia de inmunoterapia pasiva se incluyó en el Protocolo de Actuación Nacional para la COVID-19.⁽⁹⁾ La descripción de su uso se estableció para el manejo del paciente grave. No obstante, en la medida que se disponga de mayor un volumen de donantes, se podría utilizar en pacientes con fases más temprana de la enfermedad, con el objetivo de evitar su empeoramiento clínico. Así se determinó administrar una bolsa de plasma de 300 mL/transfusión a cada paciente como máximo en los días 1, 3, 7 y 12, según criterios clínicos de mejora definidos por el equipo médico de los centros de hospitalización y tratamiento. Asimismo, no es necesario transfundir las 4 bolsas.

Es difícil definir si el éxito que puede tener esta alternativa de tratamiento se debe a sus efectos *per se* o a la combinación de su uso con inmunosupresores o antivirales. Considerando los mecanismos de estas alternativas terapéuticas, se puede suponer que es difícil obtener éxitos con solo uno de ellos para tratar la COVID-19. La inmunidad otorgada a través del plasma no es suficiente, se necesita además suprimir su replicación y preparar al paciente para una tormenta de citoquinas que ocurre durante el tratamiento.^(43,59) Más bien, es necesario combinar todos estos para lograr un tratamiento completo, seguro y efectivo. Por tanto, se necesitan más resultados concluyentes obtenidos a través de ensayos clínicos realizados por diversos investigadores en diferentes poblaciones, antes de poder concluir definitivamente acerca de la eficacia y seguridad de esta alternativa terapéutica frente al nuevo coronavirus. Así, si los resultados mostrasen los efectos esperados, el uso del plasma de convalecientes podría ser una herramienta muy útil en tratamiento de los pacientes con la COVID-19.

Conclusiones

Se puede concluir que el plasma de convalecientes es una forma de inmunización pasiva que se ha empleado en enfermedades infecciosas por más de un siglo. En los últimos años se ha demostrado su eficacia ante varias infecciones virales. Esta alternativa terapéutica resulta una herramienta inmunoterapéutica en los pacientes con la COVID-19, al mejorar el estado clínico y disminuir la tasa de letalidad. Sin embargo, se necesitan más ensayos clínicos controlados y aleatorizados que

afirmen su eficacia y seguridad en los protocolos de actuación de los sistemas sanitarios frente a la pandemia de la COVID-19.

Referencias bibliográficas

1. Beigel JH, Aga E, Elie-Turenne MC, Cho J, Tebas P, Clark CL, *et al.* Anti-influenza immune plasma for the treatment of patients with severe influenza A: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2019;7(11):941-50. DOI: [10.1016/S2213-2600\(19\)30199-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30199-7)
2. Langhi Junior DM, De Santis GC, Bordin JO. COVID-19 convalescent plasma transfusion. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2020;42 (2):113-5. DOI: [10.1016/j.htct.2020.04.003](https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.04.003)
3. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: a systematic review. *J Med Virol.* 2020;92:479-90. DOI: [10.1002/jmv.25707](https://doi.org/10.1002/jmv.25707)
4. Casadevall A, Pirofski L. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest.* 2020;130(4):1545-8. DOI: [10.1172/JCI138003](https://doi.org/10.1172/JCI138003)
5. Zhang J, Xie B, Hashimoto K. Current status of potential therapeutic candidates for the COVID-19 crisis. *Brain, Behavior, and Immunity.* 2020;87:59-73. DOI: [10.1016/j.bbi.2020.04.046](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.046)
6. Vitón-Castillo AA, Rodríguez-Venegas EC. COVID-19. *Alternativas Terapéuticas.* 16 de Abril. 2020 [acceso: 15/05/2020]; 59(276):e921. Disponible en: http://www.rev16deabril.sld.cu/index.php/16_4/article/view/921
7. Duan K, Liu B, Li C, Zhange H, Yu T, Qu J, *et al.* Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *PNAS Latest Articles.* 2020;117(17):9490-6. DOI: [10.1073/pnas.2004168117](https://doi.org/10.1073/pnas.2004168117)
8. Chen L, Xiong J, Bao L, Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(4):398-400. DOI: [10.1016/S1473-3099\(20\)30141-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30141-9)
9. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Protocolo de Actuación Nacional para la COVID-19 versión 1.4. La Habana: Ministerio de Salud Pública; mayo de 2020. [acceso: 17/06/2020]. Disponible en: https://files.sld.cu/editorhome/files/2020/05/MINSAP_Protocolo-de-Actuaci%C3%B3n-Nacional-para-la-COVID-19_versi%C3%B3n-1.4_mayo-2020.pdf
10. Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali. Linee guida sulla gestione terapeutica e di supporto per pazienti con infezione da coronavirus COVID-19. Sezione Regione Lombardia;

2020. [acceso: 26/06/2020]. Disponible en: <https://www.fvcalabria.unicz.it/COVID-19/LINEE-GUIDA/linee-guida-SIMIT-marzo-2020.pdf>

11. Hinweise zu Erkennung, Diagnosis and Treatment of patients with COVID-19. Robert Koch Institute; 2020. [acceso: 26/06/2020]. Disponible en: http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/Stakob/Stellungnahmen/Stellungnahme-Covid-19_Therapie_Diagnose.pdf? blob=publicationFile
12. España. Gobierno de España. Ministerio de Sanidad. Documento técnico: Manejo clínico del COVID-19: atención hospitalaria. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2020. [acceso: 26/06/2020]. Disponible en: http://www.msbs.gob.es/en/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/InCov-China/documentos/Protocolo_manejo_clinico_ah_COV-19.pdf
13. China. National Health Commission & State Administration of Traditional Chinese Medicine. Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia. Version 7. Beijing: National Health Commission & State Administration of Traditional Chinese Medicine; marzo de 2020. [acceso: 17/06/2020]. Disponible en: <https://www.chinadaily.com.cn/pdf/2020/1.Clinical.Protocols.for.the.Diagnosis.and.Treatment.of.COVID-19.V7.pdf>
14. Cunningham AC, Goh HP, Koh D. Treatment of COVID-19: old tricks for new challenges. *Crit Care*. 2020;24:91. DOI: [10.1186/s13054-020-2818-6](https://doi.org/10.1186/s13054-020-2818-6)
15. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020;14(1):72-3. PMID: [32074550](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32074550/)
16. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, *et al*. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. [Preprint]. *Epidemiology*. 2020. [acceso: 17/06/2020]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v1.full.pdf>
17. Mahévas M, Tran VT, Roumier M, Chabrol A, Paule R, Guillaud C. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *BMJ*. 2020;369:m1844. DOI: [10.1136/bmj.m1844](https://doi.org/10.1136/bmj.m1844)

18. World Health Organization (WHO). Novel coronavirus 2019. Situation reports. 2020. [actualizado: 20/06/2020; acceso: 20/06/2020]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
19. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Parte del cierre del día 19 de junio a las 12 de la noche. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2020. [actualizado: 20/06/2020; acceso: 20/06/2020]. Disponible en: www.salud.msp.gov.cu/parte-de-cierre-del-día-19-de-junio-a-las-12-de-la-noche/?doing_wp_cron=1611422377.4410760402679443359375
20. World Health Organization (WHO). Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003; 2003. [actualizado: 31/12/2003; acceso: 30/05/2020]. Disponible: https://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/
21. Marano G, Vaglio S, Pupella S, Facco G, Catalano L, Liunbruno GM, *et al.* Convalescent plasma: new evidence for an old therapeutic tool? *Blood Transfus.* 2016;14:152-7. DOI: [10.2450/2015.0131-15](https://doi.org/10.2450/2015.0131-15)
22. Lai CC, Shi TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(3):105924. DOI: [10.1016/j.ijantimicag.2020.105924](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924)
23. Kraft CS, Hewlett AL, Koepsell S, Winkler AM, Kratochvil CJ, Larson LA, *et al.* Nebraska Biocontainment Unit and the Emory Serious Communicable Diseases Unit. The Use of TKM-100802 and Convalescent Plasma in 2 Patients with Ebola Virus Disease in the United States. *Clin Infect Dis.* 2015;61(4):496-502. DOI: [10.1093/cid/civ334](https://doi.org/10.1093/cid/civ334)
24. Beigel JH, Voell J, Kumar P, Raviprakash K, Wu H, Jiao JA, *et al.* Safety and tolerability of a novel, polyclonal human anti-MERS coronavirus antibody produced from transchromosomal cattle: a phase 1 randomised, double-blind, single-dose-escalation study. *Lancet Infect Dis.* 2018;18 (4):410-8. DOI: [10.1016/S1473-3099\(18\)30002-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30002-1)
25. Robbins JB, Schneerson R, Szu SC. Perspective: hypothesis: serum IgG antibody is sufficient to confer protection against infectious diseases by inactivating the inoculum. *J Infect Dis.* 1995;171(6):1387-98. DOI: [10.1093/infdis/171.6.1387](https://doi.org/10.1093/infdis/171.6.1387)
26. Casadevall A, Pirofski LA. Antibody-mediated regulation of cellular immunity and the inflammatory response. *Trends Immunol.* 2003;24(9):474-8. DOI: [10.1016/S1471-4906\(03\)00228-X](https://doi.org/10.1016/S1471-4906(03)00228-X)

27. Behring E, Kitasato S. Ueber das Zustandekommen der Diphtherie-Immunitat und der Tetanus-Immunitat bei thieren. Deutsche medizinische Wochenschrift. 1890;16:1113-4. En: Milestones in Microbiology: 1556 to 1940. Brock TD, editor. Washington: ASM Press; 1998. p. 138.
28. Simon J. Emil Behring's medical culture: from disinfection to serotherapy. Med Hist. 2007;51:201-18. PMID: [PMC1871706](#)
29. Luke TC, Casadevall A, Watowich SJ, Hoffman S, Beigel JH, Burgess TH. Hark back: passive immunotherapy for influenza and other serious infections. Crit Care Med. 2010 [acceso: 15/05/2020]; 38:e66-73. Disponible en: https://journals.lww.com/ccmjournal/Fulltext/2010/04001/Hark_back_Passive_immunotherapy_for_influenza_and.9.aspx
30. Stinebaugh BJ, Schloeder FX, Johnson KM, Mackenzie RB, Entwisle G, De Alba E. Bolivian hemorrhagic fever. A report of four cases. Am J Med. 1996;40:217-30. DOI: [10.1016/0002-9343\(66\)90103-3](#)
31. Ruggiero HA, Perez Isquierdo F, Milani HA, Barri A, Val A, Maglio F, *et al.* Treatment of Argentine hemorrhagic fever with convalescent's plasma 4433 cases. Presse Med. 1986;15:2239-42. PMID: [2949253](#)
32. Frame JD, Verbrugge GP, Gill RG, Pinneo L. The use of Lassa fever convalescent plasma in Nigeria. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1984;78:319-24. DOI: [10.1016/0035-9203\(84\)90107-X](#)
33. Hung IF, To KK, Lee CK, Lee KL, Chan K, Yan WW, *et al.* Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. Clin Infect Dis. 2011;52:447-56. DOI: [10.1093/cid/ciq106](#)
34. Hung IF, To KK, Lee CK, Lee KL, Yan WW, Chan K, *et al.* Hyperimmune IV immunoglobulin treatment a multicenter double-blind randomized controlled trial for patients with severe 2009 influenza A (H1N1) infection. Chest. 2013;144:464-73. DOI: [10.1378/chest.12-2907](#)
35. Cheng Y, Wong R, Soo YOY, Wong WS, Lee CK, Ng MHL, *et al.* Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2015;24:44-6. DOI: [10.1007/s10096-004-1271-9](#)

36. 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;145:599-609. DOI: [10.7326/0003-4819-145-8-200610170-00139](https://doi.org/10.7326/0003-4819-145-8-200610170-00139)
37. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw FM, Limet WS, *et al.* Convalescent Plasma Study Group, The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: A systematic review and exploratory metaanalysis. *J. Infect. Dis.* 2015;211:80-90. DOI: [10.1093/infdis/jiu396](https://doi.org/10.1093/infdis/jiu396)
38. Beigel JH, Tebas P, Elie-Turenne MC, Bajwa E, Bell TE, Cairns CB, *et al.* Immune plasma for the treatment of severe influenza: an open-label, multicentre, phase 2 randomised study. *Lancet Respir Med.* 2017;5:500-11. DOI: [10.1016/s2213-2600\(17\)30174-1](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(17)30174-1)
39. World Health Organization. Use of convalescent whole blood or plasma collected from patients recovered from Ebola virus disease for transfusion, as an empirical treatment during outbreaks; 2015. [acceso: 15/05/2020]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/604045/retrieve>
40. Sahr F, Ansumana R, Massaquoi TA, Idriss BR, Sesay FR, Lamin JM, *et al.* Evaluation of convalescent whole blood for treating Ebola virus disease in Freetown, Sierra Leone. *J Infect.* 2017;74(3):302-9. DOI: [10.1016/j.jinf.2016.11.009](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2016.11.009)
41. van Griensven J, Edwards T, de Lamballerie X, Semple MG, Gallian P, Baize S, *et al.* Ebola-Tx Consortium, Evaluation of convalescent plasma for Ebola virus disease in Guinea. *N. Engl. J. Med.* 2016;374:33-42. DOI: [10.1056/NEJMoa1511812](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1511812)
42. Arabi Y, Balkhy H, Hajeer AH. Feasibility, safety, clinical, and laboratory effects of convalescent plasma therapy for patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a study protocol. *Springerplus.* 2015;4:709. DOI: [10.1186/s40064-015-1490-9](https://doi.org/10.1186/s40064-015-1490-9)
43. Rabaan AA, Alahmed SH, Bazzi AM, Alhani HM. A review of candidate therapies for Middle East respiratory syndrome from a molecular perspective. *J Med Microbiology.* 2017;66:1261-74. DOI: [10.1099/jmm.0.000565](https://doi.org/10.1099/jmm.0.000565)
44. Ahn JY, Sohn Y, Lee SH, Cho Y, Hyun JH, Baek YJ, *et al.* Use of convalescent plasma therapy in two COVID-19 patients with ARDS in Korea. *J Korean Med Sci.* 2020;35(14):e149. DOI: [10.3346/jkms.2020.35.e149](https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e149)

45. 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. Forthcoming. 2020 [acceso: 15/05/2020]; 323(16):1582-9. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763983>
46. 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. DOI: [10.1001/jama.2020.10044](https://doi.org/10.1001/jama.2020.10044)
47. Casadevall A, Joyner MJ, Pirofski LA. A Randomized Trial of Convalescent Plasma for COVID-19 – Potentially Hopeful Signals. JAMA. 2020; 324(5): 455-457. DOI: [10.1001/jama.2020.10218](https://doi.org/10.1001/jama.2020.10218)
48. Yoo JH. Convalescent Plasma Therapy for Corona Virus Disease 2019: A Long Way to Go but Worth Trying. J Korean Med Sci. 2020;35(14):e150. DOI: [10.3346/jkms.2020.35.e150](https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e150)
49. FDA. Investigational covid-19 convalescent plasma-emergency INDs. 2020. [actualizado: 24/3/2020; acceso: 15/05/2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/investigational-covid-19-convalescent-plasmaemergency-ind>
50. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, *et al.* Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Crit Care Med. 2020;20:1403-35. DOI: [10.1097/CCM.0000000000004363](https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004363)
51. Soy M, Keser G, Atagunduz P, Tabak F, Atagunduz I, Kayhan S, *et al.* Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of antiinflammatory agents used in Treatment. Clin Rheumatol 2020;39:2085-94. DOI: [10.1007/s10067-020-05190-5](https://doi.org/10.1007/s10067-020-05190-5)
52. Halstead SB. Dengue antibody-dependent enhancement: Knowns and unknowns. Microbiol. Spectr. 2015;2(6). DOI: [10.1128/microbiolspec.AID-0022-2014](https://doi.org/10.1128/microbiolspec.AID-0022-2014)
53. Wang SF, Tseng SP, Yen CH, Yang JY, Tsao CH, Shen CW, *et al.* Antibody-dependent SARS coronavirus infection is mediated by antibodies against spike proteins. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2015;451:208-14. DOI: [10.1016/j.bbrc.2014.07.090](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.07.090)
54. Crowe JE, Firestone CY, Murphy BR. Passively acquired antibodies suppress humoral but not cell-mediated immunity in mice immunized with live attenuated respiratory syncytial virus vaccines. J Immunol. 2001;167(7):3910-8. DOI: [10.4049/jimmunol.167.7.3910](https://doi.org/10.4049/jimmunol.167.7.3910)

55. Mora-Rillo M, Arsuaga M, Ramírez-Olivencia G, de la Calle F, Borobia AM, Sánchez-Seco P, *et al.* La Paz-Carlos III University Hospital Isolation Unit, Acute Respiratory distress syndrome after convalescent plasma use: Treatment of a patient with Ebola virus disease contracted in Madrid, Spain. *Lancet Respir. Med.* 2015;3(7):554-62. DOI: [10.1016/S2213-2600\(15\)00180-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00180-0)
56. Menis M, Sridhar G, Selvam N, Ovanesov MV, Divan HA, Liang Y, *et al.* Hyperimmune globulins and same-day thrombotic adverse events as recorded in a large healthcare database during 2008-2011. *Am J Hematol.* 2017 [acceso: 15/05/2020]; 88:1035-40. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/ajh.23559>
57. Parreiras VC, de Sá Rocha I, Martins AS, de Souza Meira EB, Taniguchi FP. Influence of fresh frozen plasma as a trigger factor for kidney dysfunction in cardiovascular surgery. *Rev Bras Cir* 2012 [acceso: 26/06/2020]; 27(3). DOI: [10.5935/1678-9741.20120069](https://doi.org/10.5935/1678-9741.20120069)
58. Cuba. Cronología: Dos meses de la COVID-19 en Cuba. Portal de ciudadano espirituario. 2020. [actualizado: 27/04/2020; acceso: 04/06/2020]. Disponible en: <http://www.espirituano.gob.cu/es/sugerencia/4252-cronologia-coronavirus-19-cuba>
59. Roback JD, Guarner J. Convalescent Plasma to Treat COVID-19 Possibilities and Challenges. *JAMA.* 2020;323(16):1561-2. DOI: [10.1001/jama.2020.4940](https://doi.org/10.1001/jama.2020.4940)

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Elia de la Caridad Rodríguez-Venegas: Conceptualización, curación de datos, análisis formal, metodología, administración del proyecto, supervisión, redacción-borrador original.

Julio Ernesto Fontaine-Ortiz: Conceptualización, análisis formal, redacción-borrador original.

José Alejandro Ávila-Cabreja: Curación de datos, análisis formal, metodología, redacción – revisión y edición.