

# Efectividad de la terapia convaleciente en plasma en pacientes con COVID-19 grave

[Ver perfil ORCID](#) Kai Duan , Bende Liu , Cesheng Li , [Ver perfil ORCID](#) Huajun Zhang , Ting Yu , [Ver perfil ORCID](#) Jieming Qu , [Ver perfil ORCID](#) Min Zhou , [Ver perfil ORCID](#) Li Chen , Shengli Meng , Yong Hu , Cheng Peng , Mingchao Yuan , [Ver perfil ORCID](#) Jinyan Huang , Zejun Wang , Jianhong Yu , Xiaoxiao Gao , Dan Wang , [Ver perfil ORCID](#) Xiaoqi Yu , [Ver perfil ORCID](#) Li Li , Jiayou Zhang , Xiao Wu , Bei Li , [Ver perfil ORCID](#) Yanping Xu , Wei Chen , Yan Peng , Yeqin Hu , Lianzhen Lin , Xuefei Liu , Shihe Huang , Zhijun Zhou , Lianghao Zhang , Yue Wang , Zhi Zhang , Kun Deng , Zhiwu Xia , Qin Gong , Wei Zhang , Xiaobei Zheng , Ying Liu , Huichuan Yang , Dongbo Zhou , Ding Yu , Jifeng Hou , Zhengli Shi , Saijuan Chen , Zhu Chen , Xinxin Zhang y [Ver perfil ORCID](#) Xiaoming Yang

PNAS publicado por primera vez el 6 de abril de 2020

<https://doi.org/10.1073/pnas.2004168117>

1. Contribuido por Zhu Chen, 18 de marzo de 2020 (enviado para su revisión el 5 de marzo de 2020; revisado por W. Ian Lipkin y Fusheng Wang)

## Significado

COVID-19 es actualmente una gran amenaza para la salud global. Sin embargo, no hay agentes antivirales específicos disponibles para su tratamiento. En este trabajo, exploramos la viabilidad de la transfusión de plasma convaleciente (PC) para rescatar pacientes graves. Los resultados de 10 casos graves de adultos mostraron que una dosis (200 ml) de PC fue bien tolerada y podría aumentar o mantener significativamente los anticuerpos neutralizantes a un nivel alto, lo que lleva a la desaparición de la viremia en 7 días. Mientras tanto, los síntomas clínicos y los criterios paraclínicos mejoraron rápidamente en 3 días. El examen radiológico mostró diversos grados de absorción de las lesiones pulmonares en 7 días. Estos resultados indican que la PC puede servir como una opción de rescate prometedora para COVID-19 grave, mientras que el ensayo aleatorio está garantizado.

## Resumen

Actualmente, no hay agentes antivirales específicos aprobados para la nueva enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). En este estudio, 10 pacientes graves confirmados por la prueba de ARN viral en tiempo real se inscribieron prospectivamente. Una transfusión de 200 ml de plasma convaleciente (PC) derivada de donantes recientemente recuperados con títulos de anticuerpos neutralizantes superiores a 1: 640 se transfundió a los pacientes como una adición a la máxima atención de soporte y agentes antivirales. El objetivo primario fue la seguridad de la transfusión de CP. Los segundos puntos finales fueron la mejora de los síntomas clínicos y los parámetros de laboratorio dentro de los 3 días posteriores a la transfusión de PC. La mediana

del tiempo desde el inicio de la enfermedad hasta la transfusión de PC fue de 16,5 días. Después de la transfusión de PC, el nivel de anticuerpos neutralizantes aumentó rápidamente hasta 1: 640 en cinco casos, mientras que el de los otros cuatro casos se mantuvo en un nivel alto (1: 640). Los síntomas clínicos mejoraron significativamente junto con el aumento de la saturación de oxihemoglobina en 3 días. Varios parámetros tendieron a mejorar en comparación con la pretransfusión, incluido el aumento de los recuentos de linfocitos ( $0,65 \times 10^9 / L$  frente a  $0,76 \times 10^9 / L$ ) y la disminución de la proteína C reactiva (55,98 mg / L frente a 18,13 mg / L). Los exámenes radiológicos mostraron diversos grados de absorción de las lesiones pulmonares en 7 días. La carga viral fue indetectable después de la transfusión en siete pacientes que tenían viremia previa. No se observaron efectos adversos graves. Este estudio mostró que la terapia de CP fue bien tolerada y podría mejorar los resultados clínicos mediante la neutralización de la viremia en casos graves de COVID-19. La dosis óptima y el punto de tiempo, así como el beneficio clínico de la terapia de CP, necesitan más investigación en ensayos más grandes y bien controlados.

Desde diciembre de 2019, una neumonía asociada con el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), denominada enfermedad de coronavirus 2019 (COVID-19) por la Organización Mundial de la Salud (OMS), surgió en Wuhan, China ( [1](#) - [3](#) ). La epidemia se extendió rápidamente en todo el mundo en 3 meses y la OMS la caracterizó como una pandemia el 11 de marzo de 2020. Hasta el 12 de marzo de 2020, se habían notificado un total de 80.980 casos confirmados y 3.173 muertes en China. Mientras tanto, se informó un total de 44.377 casos confirmados y 1.446 muertes en otros 108 países o regiones. Actualmente, no hay agentes antivirales específicos aprobados que se dirijan al nuevo virus, mientras que algunos medicamentos aún están bajo investigación, incluidos remdesivir y lopinavir / ritonavir ( [4](#) , [5](#) ). Aunque se informó que remdesivir posee un posible efecto antiviral en un paciente con COVID-19 de los Estados Unidos, se están realizando ensayos controlados aleatorios de este medicamento para determinar su seguridad y eficacia ( [6](#) ). Además, el tratamiento con corticosteroides para la lesión pulmonar COVID-19 sigue siendo controvertido, debido al retraso en la eliminación de la infección viral y las complicaciones ( [7](#) , [8](#) ). Dado que la vacuna efectiva y los medicamentos antivirales específicos no están disponibles, es una necesidad urgente buscar una estrategia alternativa para el tratamiento con COVID-19, especialmente entre pacientes severos.

La terapia con plasma convaleciente (PC), una inmunoterapia adaptativa clásica, se ha aplicado a la prevención y el tratamiento de muchas enfermedades infecciosas durante más de un siglo. En las últimas dos décadas, la terapia de CP se utilizó con éxito en el tratamiento del SARS, MERS y la pandemia de H1N1 2009 con eficacia y seguridad satisfactorias ( [9](#) - [12](#) ). Un metaanálisis de 32 estudios de infección por coronavirus del SARS e influenza severa mostró una reducción estadísticamente significativa en las probabilidades agrupadas de mortalidad después de la terapia con CP, en comparación con placebo o ninguna terapia (odds ratio, 0.25; intervalo de confianza del 95%, 0.14–0.45) ( [13](#) ). Sin embargo, la terapia de CP no pudo mejorar significativamente la supervivencia en la enfermedad por el virus del Ébola, probablemente debido a la ausencia de datos de titulación de anticuerpos neutralizantes para el análisis estratificado ( [14](#) ). Dado que las características virológicas y clínicas comparten similitudes

entre el SARS, el Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS) y COVID-19 ( [15](#) ), la terapia de CP podría ser una opción de tratamiento prometedora para el rescate de COVID-19 ( [16](#) ). Los pacientes que se han recuperado de COVID-19 con un título de anticuerpos altamente neutralizantes pueden ser una fuente valiosa de donantes de PC. Sin embargo, el beneficio clínico potencial y el riesgo de productos sanguíneos convalecientes en COVID-19 sigue siendo incierto. Por lo tanto, realizamos este estudio piloto en tres hospitales participantes para explorar la viabilidad del tratamiento de CP en 10 pacientes graves con COVID-19.

## Resultados

### Actividad neutralizadora de la PC contra el SARS-CoV-2.

La actividad neutralizante contra el SARS-CoV-2 se evaluó mediante la prueba clásica de reducción de placa utilizando una cepa viral aislada recientemente ( [1](#) ). Entre el primer lote de muestras de CP de 40 pacientes con COVID-19 recuperados, 39 mostraron altos títulos de anticuerpos de al menos 1: 160, mientras que solo uno tenía un título de anticuerpos de 1:32. Este resultado sentó las bases para nuestro ensayo clínico piloto con CP en pacientes graves.

### Características generales de los pacientes en el ensayo.

Desde el 23 de enero de 2020 hasta el 19 de febrero de 2020, 10 pacientes graves con COVID-19 (seis hombres y cuatro mujeres) se inscribieron y recibieron transfusión de PC. La mediana de edad fue de 52.5 años (rango intercuartil [RIC], 45.0 a 59.5 años) ( [Tabla 1](#) ). Ninguno de los pacientes estuvo expuesto directamente al mercado mayorista de mariscos de Huanan. La mediana del tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso hospitalario y la transfusión de PC fue de 6 días (RIC, 2.5 días a 8.5 días) y 16.5 días (RI, 11.0 días a 19.3 días), respectivamente. Tres pacientes fueron afectados por la agrupación de la infección. Los síntomas más comunes al inicio de la enfermedad fueron fiebre (7 de 10 pacientes), tos (ocho casos) y dificultad para respirar (ocho casos), mientras que los síntomas menos comunes incluyeron producción de esputo (cinco casos), dolor en el pecho (dos casos), diarrea (dos casos), náuseas y vómitos (dos casos), dolor de cabeza (un caso) y dolor de garganta (un caso). Cuatro pacientes tenían enfermedades crónicas subyacentes, incluidas enfermedades cardiovasculares y / o cerebrovasculares e hipertensión esencial. Nueve pacientes recibieron monoterapia con arbidol o terapia combinada con remdesivir (en un caso no incluido en el ensayo clínico actual), o ribavirina o peramivir, mientras que un paciente recibió monoterapia con ribavirina ( [Tabla 2](#) ). El tratamiento antibacteriano o antifúngico se usó cuando los pacientes tenían coinfección. Seis pacientes recibieron metilprednisolona intravenosa (iv) (20 mg cada 24 h).

Tabla 1.

Tabla 1.

Características clínicas de los pacientes que reciben transfusión de PC

Paciente no.	Sexo	Edad y	Clasificación clínica	Días de ingreso desde el inicio de los síntomas	Días de terapia de CP desde el inicio de los síntomas	Infección agrupada	Síntomas principales	Comorbilidad
1	METRO	46	Grave	8	11	No	Fiebre, tos, producción de esputo, dificultad para respirar, dolor en el pecho.	Hipertensión
2	F	34	Grave	0 0	11	si	Tos, dificultad para respirar, dolor en el pecho, náuseas y vómitos.	Ninguna
3	METRO	42	Grave	8	19	si	Fiebre, tos, producción de esputo, dificultad para respirar, dolor de garganta, diarrea.	Hipertensión
4 4	F	55	Grave	10	19	No	Fiebre, tos, producción de esputo, falta de aliento.	Ninguna
5 5	METRO	57	Grave	4 4	14	No	Fiebre, falta de aliento.	Ninguna
6 6	F	78	Grave	8	17	si	Fiebre, tos, producción de esputo, falta de aliento, dolor muscular.	Ninguna
7 7	METRO	56	Grave	4 4	dieciséis	No	Fiebre, tos, producción de esputo, artralgia.	Ninguna
8	METRO	67	Grave	10	20	No	Fiebre, tos, dolor de cabeza, diarrea, vómitos.	Enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares.
9 9	F	49	Grave	1	10	No	Tos, falta de aliento	Ninguna
10	METRO	50	Grave	3	20	No	Falta de aliento	Hipertensión

• M, hombre; F, mujer.

Tabla 2.

Tabla 2.

Otros tratamientos de diez pacientes que reciben transfusión de PC

Paciente no.	Tratamiento antiviral	Drogas administradas		Soporte de oxígeno	
		Tratamiento antibiótico o antifúngico.	Tratamiento con corticosteroides	Antes de la terapia CP	Después de la terapia de CP
1	Arbidol 0.2 g q8h po. Ribavirina 0.5 g qd iv	Cefoperazona Sódica iv	Ninguna	Cánula nasal de alto flujo, ventilación mecánica	Ventilacion mecanica
2	Arbidol 0.2 g q8h po.	Cefoperazona Sódica iv	Ninguna	Ninguna	Ninguna
3	Arbidol 0.2 g q8h po.	Moxifloxacina iv	Metilprednisolona iv	Cánula nasal de alto flujo, ventilación mecánica	Cánula nasal de alto flujo
4 4	Ribavirina 0.5 g qd iv	Linezolid iv Impenem-Sitastatin Sodium iv	Metilprednisolona iv	Ventilacion mecanica	Cánula nasal de alto flujo
	Arbidol 0.2 g q8h po.	Moxifloxacina iv	Metilprednisolona iv	Cánula nasal de bajo flujo	Cánula nasal de bajo flujo
5 5	Remdesivir 0.2 g qd iv	Cefoperagona Sódica y Tazobactam Sódico iv			
	IFN-α 500MIU qd inh.				
6 6	Arbidol 0.2 g q8h po.	Cefoperazona sódica iv Levofloxacina iv	Metilprednisolona iv	Cánula nasal de alto flujo	Cánula nasal de alto flujo
7 7	Arbidol 0.2 g q8h po.	Cefoperagona Sódica y Tazobactam Sódico iv	Metilprednisolona iv	Cánula nasal de alto flujo	Ninguna
		Fluconazol iv			
8	Arbidol 0.2 g q8h po. Ribavirina 0.5 g qd iv	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
9 9	Arbidol 0.2 g q8h po. Oseltamivir 75 mg q12h po. Peramivir 0.3 g qd iv	Ninguna	Ninguna	Cánula nasal de bajo flujo	Cánula nasal de bajo flujo (intermitente)
10	Arbidol 0.2 g q8h po. IFN-α 500 MIU qd inh.	Cefoperazona sódica iv Caspofungina iv	Metilprednisolona iv	Cánula nasal de alto flujo	Cánula nasal de alto flujo

• po., per os; iv, inyección iv; inh., inhalación; q8h, cada 8 h; qd, por día; q12h, cada 12 h; MIU, millones de UI.

En la tomografía computarizada (TC), todos los pacientes presentaron opacidad bilateral del vidrio esmerilado y / o consolidación del parénquima pulmonar con distribución predominantemente subpleural y broncovascular en los pulmones. Siete pacientes tenían afectación de múltiples lóbulos, y cuatro pacientes tenían engrosamiento septal interlobular.

## **Efectos de la transfusión de CP.**

### **Mejora de los síntomas clínicos.**

Todos los síntomas en los 10 pacientes, especialmente fiebre, tos, dificultad para respirar y dolor en el pecho, desaparecieron o mejoraron en gran medida en 1 día a 3 días después de la transfusión de PC. Antes del tratamiento con PC, tres pacientes recibieron ventilación mecánica, tres recibieron oxigenación de cánula nasal de alto flujo y dos recibieron oxigenación de cánula nasal convencional de bajo flujo. Después del tratamiento con PC, dos pacientes fueron destetados de la ventilación mecánica a la cánula nasal de alto flujo, y un paciente interrumpió la cánula nasal de alto flujo. Además, en un paciente tratado con oxigenación de cánula nasal convencional, la oxigenación continua se cambió a oxigenación intermitente ( [Tabla 2](#) ).

### **Reducción de las lesiones pulmonares en los exámenes de TC de tórax.**

Según las TC de tórax, todos los pacientes mostraron diferentes grados de absorción de las lesiones pulmonares después de la transfusión de PC. En la [figura 1](#) se muestran imágenes representativas de TC de tórax del paciente 9 y del paciente 10. La paciente 9, una mujer de 49 años que ingresó 1 día después de la enfermedad (dpoi), mostró la mejoría más obvia en la imagen pulmonar. A 10 dpoi, se administró una dosis de 200 ml de transfusión de PC. El ARN del SARS-CoV-2 se convirtió en negativo a 12 dpoi. En comparación con el resultado a 7 dpoi, la infiltración masiva y la atenuación del vidrio esmerilado desaparecieron en la imagen de TC realizada a 13 dpoi, acompañada de una función pulmonar mucho mejor. El paciente 10, un varón de 50 años, ingresó 3 dpoi y recibió una transfusión de 200 ml de PC a 20 dpoi. Su TC de tórax presentó infiltración masiva y atenuación generalizada del vidrio esmerilado al ingreso y comenzó a mostrar una absorción gradual de las lesiones pulmonares 5 días después de la transfusión de PC. El ARN del SARS-CoV-2 se volvió negativo a 25 dpoi.

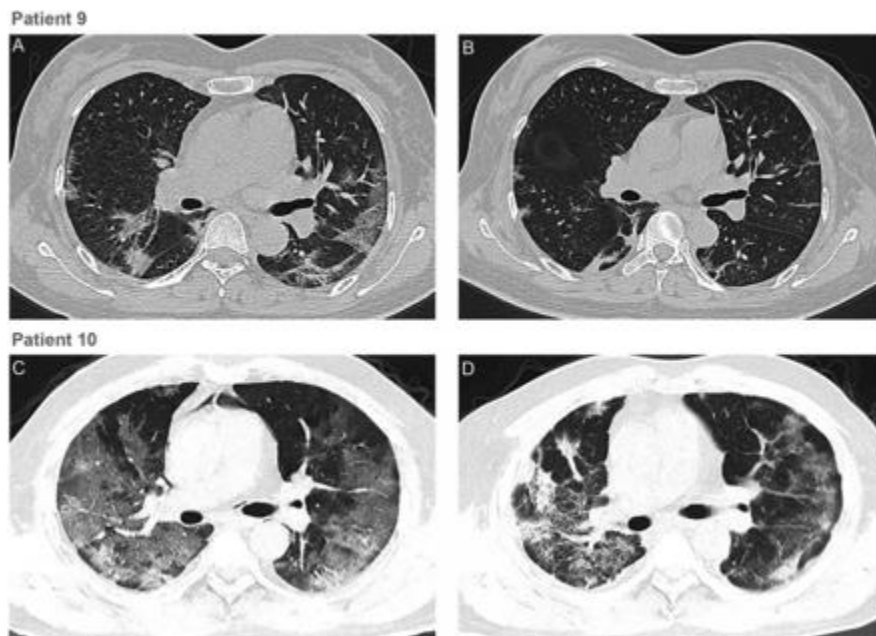


Figura 1.

TC de tórax de dos pacientes. ( A ) La TC de tórax del paciente 9 obtenida el 9 de febrero (7 dpi) antes de la transfusión de CP (10 dpi) mostró opacidad en vidrio esmerilado con densidad desigual que involucra los segmentos multilobulares de ambos pulmones. El contorno de la sombra del corazón no estaba claro. La lesión estaba cerca de la pleura. ( B ) Imagen de CT del paciente 9 tomada el 15 de febrero (13 dpi) mostró la absorción de la opacidad bilateral del vidrio esmerilado después de la transfusión de CP. ( C ) La TC de tórax del paciente 10 se obtuvo el 8 de febrero (19 dpi) antes de la transfusión de CP (20 dpi). El brillo de ambos pulmones disminuyó difusamente y se observaron múltiples sombras de alta densidad en ambos pulmones. ( D ) La TC de tórax del paciente 10 el 18 de febrero (29 dpi) mostró que esas lesiones mejoraron después de la transfusión de PC.

### Mejora de los criterios de laboratorio de rutina y la función pulmonar.

La linfocitopenia, un índice importante para el pronóstico en COVID-19 ( [2](#) ), tendió a mejorar después de la transfusión de PC (mediana:  $0,65 \times 10^9$  por L frente a  $0,76 \times 10^9$  por L), 7 de cada 10 pacientes mostraron un aumento de recuentos de linfocitos ( [Fig. 2](#) ). Con respecto a otras pruebas de laboratorio, observamos una tendencia a la disminución de los parámetros indicativos de inflamación y / o disfunción hepática en comparación con el estado previo a la terapia de CP. Estos incluyeron la proteína C reactiva (PCR) (mediana: 55,98 mg / L frente a 18,13 mg / L), alanina aminotransferasa (mediana: 42,00 U / L frente a 34,30 U / L) y aspartato aminotransferasa (mediana: 38,10 U / L vs. 30.30 U / L) ( [Tabla 3](#) ). La bilirrubina total (mediana: 12.40  $\mu\text{mol} / \text{L}$  vs. 13.98  $\mu\text{mol} / \text{L}$ ) permaneció sin cambios, excepto por un incremento obvio en el paciente 1 ( [Fig. 2](#) ). Se encontró un aumento de SaO<sub>2</sub> (mediana: 93.00% frente a 96.00%), una medición realizada constantemente en la mayoría de los pacientes en nuestro ensayo, lo que podría indicar una recuperación de la función pulmonar. Esta relación temporal fue notable a pesar de la provisión de atención de apoyo máxima y agentes antivirales.

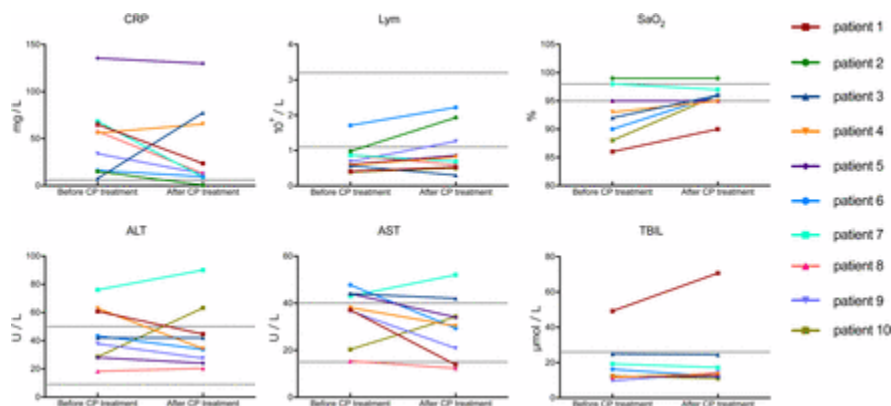


Figura 2.

Cambios dinámicos de parámetros de laboratorio en todos los pacientes. La línea horizontal punteada representa el rango de valores de referencia. SaO<sub>2</sub>, saturación de oxihemoglobina; TBIL, bilirrubina total; ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; Lym, linfocitos.

Tabla 3.

Tabla 3.

Comparación de los parámetros de laboratorio antes y después de la transfusión de PC

Factores clínicos	Antes de la transfusión de PC	Después de una transfusión de PC
PCR (mg / L, rango normal 0 a 6)	55,98 (15,57 a 66,67)	18,13 (10,92 a 71,44)
Linfocitos (10 <sup>9</sup> por L, rango normal 1.1 a 3.2)	0,65 (0,53 a 0,90)	0,76 (0,52 a 1,43)
Alanina aminotransferasa (U / L, rango normal de 9 a 50)	42,00 (28,25 a 61,85)	34,30 (25,75 a 53,90)
Aspartato aminotransferasa (U / L, rango normal de 15 a 40)	38,10 (28,50 a 44,00)	30,30 (17,30 a 38,10)
Bilirrubina total (µmol / L, rango normal de 0 a 26)	12,40 (11,71 a 22,05)	13,98 (12,20 a 20,80)
SaO <sub>2</sub> (% , rango normal ≥ 95)	93,00 (89,00 a 96,50)	96,00 (95,00 a 96,50)

- SaO<sub>2</sub>, saturación de oxihemoglobina.

Comparación de los parámetros de laboratorio antes y después de la transfusión de PC

Sorprendentemente, el paciente 1, un hombre de 46 años que ingresó 8 dpoi, tuvo una recuperación muy rápida, con un resultado mucho mejor de las pruebas de laboratorio. Recibió medicamentos antivirales (arbidol y ribavirina) y una cánula nasal de alto flujo al ingreso. Se administró ventilación mecánica a 10 dpoi para apoyo de cuidados críticos. La transfusión de CP se realizó a 11 dpoi. A las 12 dpoi, la prueba de SARS-CoV-2 se volvió negativa, con una fuerte disminución de la PCR de 65.04 mg / L a 23.57 mg / L e incremento de SaO<sub>2</sub> del 86% al 90% ( [Fig. 3](#) ). La ventilación mecánica se destetó con éxito 2 días después de la transfusión de CP. A los 15 dpoi, se observó una elevación constante del recuento de linfocitos y una disminución del nivel de aminofrasa, lo que indica una mejora de la función inmunológica y hepática.

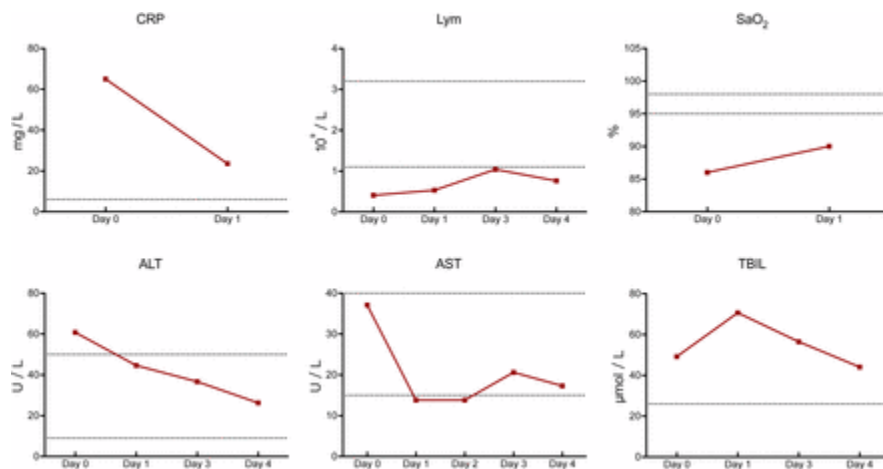


Fig. 3.

Cambio de los parámetros de laboratorio en el paciente 1. El eje x representa el día posterior a la transfusión de CP. La línea horizontal punteada representa el rango de valores de referencia.

### Aumento de los títulos de anticuerpos neutralizantes y desaparición del ARN del SARS-CoV-2.

Determinamos los títulos de anticuerpos neutralizantes antes y después de la transfusión de PC en todos los pacientes excepto uno (paciente 2) ( [Tabla 4](#) ). Los títulos de anticuerpos neutralizantes de cinco pacientes aumentaron y cuatro pacientes permanecieron al mismo nivel después de la transfusión de PC. El ARN del SARS-CoV-2, analizado por RT-PCR, fue positivo en siete pacientes y negativo en tres casos antes de la transfusión de CP. Es de destacar que el ARN del SARS-CoV-2 se redujo a un nivel indetectable en tres pacientes el día 2, tres pacientes el día 3 y un paciente el día 6 después de la terapia de CP. Estos resultados apoyan un efecto neutralizante de la CP sobre el suero SARS-CoV-2.

Tabla 4.

Tabla 4.

Comparación de los títulos de anticuerpos neutralizantes en suero y la carga de ARN del SARS-CoV-2 antes y después de la terapia con CP

Paciente no.	Fecha de transfusión de CP	Fecha	Antes de la transfusión de PC		Fecha	Después de una transfusión de PC	
			Títulos de anticuerpos neutralizantes en suero	Carga de ARN de SARS-CoV-2 en suero (valor de Ct)		Títulos de anticuerpos neutralizantes en suero	Carga de ARN de SARS-CoV-2 en suero (valor de Ct)
1	9 de febrero	8 de febrero	1: 160	37,25	10 de febrero	1: 640	Negativo
2	9 de febrero	8 de febrero	Indisponible	35,08	11 de febrero	Indisponible	Negativo
3	13 de febrero	12 de febrero	1: 320	38,07	14 de febrero	1: 640	Negativo
4.4	13 de febrero	12 de febrero	1: 160	37,68	14 de febrero	1: 640	Negativo
5.5	12 de febrero	11 de febrero	1: 640	Negativo	14 de febrero	1: 640	Negativo
6.6	12 de febrero	11 de febrero	1: 640	Negativo	14 de febrero	1: 640	Negativo
7.7	12 de febrero	11 de febrero	1: 320	34,64	14 de febrero	1: 640	Negativo
8	12 de febrero	11 de febrero	1: 640	35,45	14 de febrero	1: 640	Negativo
9.9	12 de febrero	11 de febrero	1: 160	Negativo	14 de febrero	1: 640	Negativo
10	9 de febrero	8 de febrero	1: 640	38,19	14 de febrero	1: 640	Negativo



Comparación de los títulos de anticuerpos neutralizantes en suero y la carga de ARN del SARS-CoV-2 antes y después de la terapia con CP

### **Resultado de los pacientes tratados con PC en comparación con un grupo de control histórico reciente.**

Se formó un grupo de control histórico mediante la selección aleatoria de 10 pacientes de la cohorte tratada en los mismos hospitales y emparejados por edad, sexo y gravedad de las enfermedades a los 10 casos en nuestro ensayo. Las características basales de los pacientes entre el grupo de tratamiento de PC y el grupo de control no mostraron diferencias significativas, mientras que los resultados clínicos de estos dos grupos fueron diferentes: tres casos dados de alta, mientras que siete casos en estado mucho mejor y listos para el alta en el grupo de PC, en comparación con tres muertes, seis casos en estado estabilizado y un caso en mejora en el grupo control (  $P < 0.001$ ; [Apéndice S1](#), [Tabla S1](#) ).

### **Efectos adversos de las transfusiones de CP.**

El paciente 2 mostró una mancha roja facial evanescente. No se registraron reacciones adversas graves ni eventos de seguridad después de la transfusión de CP.

## **Discusión**

Nuestro estudio explora la viabilidad de la terapia de CP en COVID-19. Todos los pacientes inscritos en COVID-19 graves lograron resultados primarios y secundarios. Una dosis de transfusión de CP de 200 ml fue bien tolerada, mientras que los síntomas clínicos mejoraron significativamente con el aumento de la saturación de oxihemoglobina en 3 días, acompañado de una rápida neutralización de la viremia.

La neumonía severa causada por el coronavirus humano se caracterizó por una rápida replicación viral, infiltración masiva de células inflamatorias y citocinas proinflamatorias elevadas o incluso tormenta de citocinas en los alvéolos de los pulmones, lo que resultó en una lesión pulmonar aguda y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) ( [17](#) ). Estudios recientes sobre COVID-19 demostraron que los recuentos de linfocitos en la sangre periférica disminuyeron notablemente y los niveles de citocinas en el plasma de pacientes que requieren el apoyo de la unidad de cuidados intensivos (UCI), incluidos IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, fueron significativamente más altos que en aquellos que no requirieron condiciones de UCI ( [2](#), [18](#) ). La PC, obtenida de pacientes recuperados de COVID-19 que habían establecido inmunidad humoral contra el virus, contiene una gran cantidad de anticuerpos neutralizantes capaces de neutralizar el SARS-CoV-2 y erradicar el patógeno de la circulación sanguínea y los tejidos pulmonares ( [19](#) ). En el presente estudio, todos los pacientes investigados alcanzaron la negatividad del ARN del SARS-CoV-2 en suero después de la transfusión de CP, acompañada de un aumento de la saturación de oxígeno y los recuentos de linfocitos, y la mejora de la función hepática y la PCR. Los resultados sugieren

que la inflamación y la reacción exagerada del sistema inmune fueron aliviadas por los anticuerpos contenidos en la PC. Las tasas de letalidad (CFR) en el presente estudio fueron del 0% (0/10), que fue comparable a las CFR en el SARS, que variaron del 0% (0/10) al 12.5% (10/80) en cuatro no comparativos estudios con tratamiento de CP ( [9](#) , [20](#) ↓ - [22](#) ). Con base en nuestros resultados preliminares, la terapia de CP puede ser una opción de rescate fácilmente accesible, prometedora y segura para pacientes con COVID-19 grave. Sin embargo, vale la pena mencionar que la absorción de las lesiones pulmonares a menudo fue inferior a la mejora de los síntomas clínicos, como se muestra en los pacientes 9 y 10 en este ensayo.

El primer factor clave asociado con la terapia de CP es el título de anticuerpos neutralizantes. Un pequeño estudio de muestra en la infección por MERS-CoV mostró que el título de anticuerpos neutralizantes debe exceder 1:80 para lograr una terapia de CP efectiva ( [12](#) ). Para encontrar donantes elegibles que tienen altos niveles de anticuerpos neutralizantes es un requisito previo. Cao y col. ( [23](#) ) mostraron que el nivel de anticuerpos neutralizantes específicos contra el SARS-CoV disminuyó gradualmente 4 meses después del proceso de la enfermedad, alcanzando niveles indetectables en 25.6% (IgG) y 16.1% (anticuerpos neutralizantes) de pacientes a los 36 meses después del estado de la enfermedad. Un estudio de los pacientes infectados con MERS-CoV y los trabajadores de la salud expuestos mostró que la prevalencia de seroreactividad de IgG MERS-CoV era muy baja (2.7%), y el título de anticuerpos disminuyó rápidamente en 3 meses ( [24](#) ). Estos estudios sugirieron que los anticuerpos neutralizantes representaban una respuesta inmune humoral de corta duración, y que el plasma de pacientes recientemente recuperados debería ser más efectivo. En el presente estudio, los pacientes con COVID-19 recientemente recuperados, que fueron infectados por el SARS-CoV-2 con un título de anticuerpos neutralizantes por encima de 1: 640 y reclutados en hospitales locales, deben considerarse donantes adecuados. La mediana de edad de los donantes fue menor que la de los receptores (42.0 y vs. 52.5 y). Entre los nueve casos investigados, los títulos de anticuerpos neutralizantes de cinco pacientes aumentaron a 1: 640 en 2 días, mientras que cuatro pacientes mantuvieron el mismo nivel. Los títulos de anticuerpos en CP en COVID-19 parecen por lo tanto más altos que los utilizados en el tratamiento del paciente con MERS (1:80) ( [12](#) ).

El segundo factor clave asociado con la eficacia es el punto de tiempo del tratamiento. Se observó un mejor resultado del tratamiento entre los pacientes con SARS que recibieron CP antes de 14 dpoi (58.3% vs. 15.6%;  $P < 0.01$ ), destacando la importancia de la terapia de rescate oportuna ( [9](#) ). El tiempo medio desde el inicio de la enfermedad hasta la transfusión de PC fue de 16,5 días. De acuerdo con investigaciones anteriores, los tres pacientes que recibieron transfusiones de plasma administradas antes de 14 dpoi (pacientes 1, 2 y 9) en nuestro estudio mostraron un aumento rápido de los recuentos de linfocitos y una disminución de la PCR, con una notable absorción de lesiones pulmonares en la TC. En particular, los pacientes que recibieron transfusión de PC después de 14 dpoi mostraron una mejora mucho menos significativa, como el paciente 10. Sin embargo, la dinámica de la viremia de SARS-CoV-2 no estaba clara, por lo que el punto de tiempo de transfusión óptimo debe determinarse en el futuro .

En el presente estudio, no se observaron efectos adversos graves. Uno de los riesgos de la transfusión de plasma es la transmisión del posible patógeno. La fotoquímica de azul de metileno se aplicó en este estudio para inactivar el posible virus residual y mantener la actividad de neutralizar los anticuerpos lo más posible, un método que se sabe que es mucho mejor que la luz ultravioleta (UV) C ( [25](#) ). No se detectó virus específico antes de la transfusión. Se informó una lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión en una mujer con enfermedad por el virus del Ébola que recibió terapia CP ( [26](#) ). Aunque es poco común en la población general que recibe transfusión de plasma, vale la pena señalar esta reacción adversa específica, especialmente entre los pacientes críticos que experimentan una lesión pulmonar significativa ( [27](#) ). Otro riesgo raro que vale la pena mencionar durante la terapia de CP es la mejora de la infección dependiente de anticuerpos, que ocurre en concentraciones subneutralizantes, lo que podría suprimir los sistemas antivirales innatos y, por lo tanto, podría permitir el crecimiento intracelular logarítmico del virus ( [28](#) ). La mejora especial de la infección también se pudo encontrar en la infección por SARS-CoV in vitro ( [29](#) ). No se observó ninguna lesión pulmonar y mejora de la infección en nuestros pacientes, probablemente debido a los altos niveles de anticuerpos neutralizantes, la transfusión oportuna y el volumen plasmático apropiado.

Hubo algunas limitaciones en el presente estudio. Primero, excepto por la transfusión de PC, los pacientes recibieron otra atención estándar. Todos los pacientes recibieron tratamiento antiviral a pesar de la incertidumbre sobre la eficacia de los medicamentos utilizados. Como resultado, no se puede descartar la posibilidad de que estos agentes antivirales puedan contribuir a la recuperación de los pacientes o sinergizar con el efecto terapéutico de la PC. Además, algunos pacientes recibieron terapia con glucocorticoides, lo que podría interferir con la respuesta inmune y retrasar la eliminación del virus. En segundo lugar, la mediana del tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la transfusión de PC fue de 16,5 días (RIC, 11,0 días a 19,3 días). Aunque la cinética de la viremia durante la historia natural sigue sin estar clara, la relación entre la reducción de ARN del SARS-CoV-2 y la terapia de CP, así como la concentración óptima de anticuerpos neutralizantes y el programa de tratamiento, deben aclararse aún más. Tercero, no se investigaron los cambios dinámicos de las citocinas durante el tratamiento. Sin embargo, los resultados preliminares de este ensayo parecen prometedores, lo que justifica un ensayo clínico controlado aleatorio en una cohorte de pacientes más grande.

En conclusión, este estudio piloto sobre terapia CP muestra un efecto terapéutico potencial y un bajo riesgo en el tratamiento de pacientes con COVID-19 grave. Una dosis de PC con una alta concentración de anticuerpos neutralizantes puede reducir rápidamente la carga viral y tiende a mejorar los resultados clínicos. La dosis óptima y el punto de tiempo de tratamiento, así como los beneficios clínicos definitivos de la terapia de CP, deben investigarse más a fondo en estudios clínicos aleatorios.

## **Materiales y métodos**

### **Pacientes**

Desde el 23 de enero de 2020 hasta el 19 de febrero de 2020, se reclutaron 10 pacientes en tres hospitales participantes (Hospital Wuhan Jinyintan; el Hospital del Distrito de Jiangxia de Medicina Tradicional China y Occidental Integrativa, Wuhan; y el Primer Hospital del Pueblo del Distrito de Jiangxia, Wuhan). En este estudio piloto todos los pacientes fueron diagnosticados con COVID-19 grave de acuerdo con la Guía provisional de la OMS ( [30](#) ) y la Guía de diagnóstico y tratamiento de COVID-19 de la Comisión Nacional de Salud de China (versión 5.0) ( [31](#) ), con confirmación en tiempo real RT-PCR ensayo. Los criterios de inscripción fueron una de las condiciones 2 a 4 más la condición 1: 1) edad  $\geq$  18 años; 2) dificultad respiratoria, RR  $\geq$ 30 latidos / min; 3) nivel de saturación de oxígeno inferior al 93% en estado de reposo; y 4) presión parcial de oxígeno ( $\text{PaO}_2$ ) / concentración de oxígeno ( $\text{FiO}_2$ )  $\leq$  300 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa). Los criterios de exclusión fueron los siguientes: 1) antecedentes alérgicos previos al plasma o ingredientes (citrato de sodio); 2) casos con condiciones generales graves, como disfunción orgánica grave, que no eran adecuados para la transfusión de PC. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de acuerdo con la Declaración de Helsinki de cada paciente o parientes legales. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de China National Biotec Group Co., Ltd. (número de aprobación 2020-0001). El número de registro de esta prueba es ChiCTR2000030046.

### **Donantes para la transfusión de plasma convaleciente.**

Diez pacientes donantes que se recuperaron de COVID-19 fueron reclutados de tres hospitales participantes. Los criterios de recuperación fueron los siguientes: 1) normalidad de la temperatura corporal durante más de 3 días, 2) resolución de los síntomas del tracto respiratorio, y 3) dos resultados consecutivos negativos del esputo SARS-CoV-2 por ensayo de RT-PCR (1-d intervalo de muestreo). La sangre del donante se recolectó después de 3 semanas de enfermedad y 4 días después del alta. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de cada paciente.

### **Procedimiento de preparación de plasma y control de calidad.**

La aféresis se realizó usando un separador de células Baxter CS 300 (Baxter). El plasma de convalecencia para el tratamiento se recogió de 40 donantes. La mediana de edad fue de 42.0 años (IQR, 32.5 años a 49 años). Se recogió una muestra de plasma compatible con ABO de 200 a 400 ml de cada donante dependiendo de la edad y el peso corporal, y cada muestra se dividió y almacenó como alícuotas de 200 ml a 4 ° C sin ningún tipo de detergente o tratamiento térmico. El CP se trató luego con azul de metileno y tratamiento con luz durante 30 minutos en el gabinete de inactivación de virus de plasma médico (Shandong Zhongbaokang Medical Appliance Co., Ltd).

### **Prueba de serología y detección de RT-PCR en tiempo real de SARS-CoV-2 y otros patógenos.**

La actividad neutralizante del plasma se determinó mediante la prueba de neutralización de reducción de placa utilizando el virus SARS-CoV-2 en el laboratorio de alto nivel de bioseguridad

(BSL-4) del Instituto de Virología de Wuhan, Academia de Ciencias de China. El título de neutralización se definió como la dilución de suero más alta con una reducción del 50% en el número de placas, en comparación con el número de placas en los pocillos en ausencia de un nuevo anticuerpo de coronavirus como control en blanco. La actividad neutralizante del dominio de unión al receptor del anticuerpo en el PC se detectó mediante un ensayo inmunoabsorbente unido a enzima (ELISA). El título de anticuerpos IgS contra el SARS-CoV-2 se probó mediante ELISA. El ARN del SARS-CoV-2 se detectó mediante el ensayo de RT-PCR, y el resultado se presentó como valor de umbral de ciclo (Ct) (Shanghai BioGerm Medical Biotechnology Co., Ltd). El residuo de azul de metileno se detectó por el método UV verificado. El examen serológico para el virus de la hepatitis B y C, el VIH y la espiroqueta de sífilis fue negativo. Los protocolos para el ensayo de neutralización, la prueba serológica y la detección por RT-PCR en tiempo real del ARN del SARS-CoV se presentan en el [Apéndice SI](#).

## **Tratamiento.**

Todos los pacientes ingresaron en la UCI y recibieron terapia antiviral y otros cuidados de apoyo, mientras que algunos pacientes recibieron tratamiento con antibióticos, tratamiento antimicótico, glucocorticoides y oxígeno en la situación adecuada. Una transfusión de 200 ml de PC inactivada con actividad de neutralización > 1: 640 se transfundió a los pacientes dentro de las 4 h siguientes al protocolo de transfusión de sangre de la OMS.

## **Recopilación de datos.**

La información clínica de todos los pacientes inscritos se recuperó del sistema de historia electrónica del hospital, incluidos los datos demográficos basales, los días de duración de la enfermedad, los síntomas de presentación, los diferentes tipos de examen y los métodos de tratamiento. La coinfección bacteriana se identificó mediante un cultivo positivo de hemocultivo respiratorio, urinario o sanguíneo dentro de las 48 h posteriores al ingreso hospitalario. Se registraron complicaciones, incluyendo insuficiencia renal aguda, síndrome coronario agudo, miocarditis, SDRA e infección nosocomial. Se registraron las aplicaciones de ventilación mecánica asistida, inhalación de oxígeno intranasal y régimen de medicación. El ARN del SARS-CoV-2 de la muestra de suero se controló durante el tratamiento.

## **Medidas de resultado y definiciones.**

Los síntomas clínicos fueron registrados por los médicos asistentes diariamente. El análisis de sangre y las pruebas bioquímicas se llevaron a cabo cada 1 día a 2 días. El ARN del SARS-CoV-2 se detectó cada 2 días a 3 días. La TC se repitió cada 3 días a 5 días. El objetivo primario fue la seguridad de la transfusión de CP. Los segundos puntos finales fueron la mejora de los síntomas clínicos y los parámetros de laboratorio y radiológicos dentro de los 3 días posteriores a la transfusión de PC. La mejoría de los síntomas clínicos se definió como la normalización de la temperatura, el alivio de la disnea y la normalización de la saturación de oxígeno, y la mejoría radiológica se definió como diferentes grados de absorción de las lesiones pulmonares.

## Análisis estadístico.

Las variables continuas se presentaron como la mediana y el IQR. Los gráficos se trazaron usando GraphPad Prism 7.0. El software estadístico utilizado incluyó SPSS 24.0.

## Declaración de disponibilidad de datos.

Todos los datos relevantes para este manuscrito y disponibles para los autores en el momento de la publicación se incluyen en el texto principal o en el [Apéndice S1](#) . Otros datos detallados sobre pacientes que respaldan los hallazgos de este estudio se han depositado en Open Science Framework ( <https://osf.io/gahz5> ).

## Expresiones de gratitud

Este estudio fue financiado por proyectos clave del Ministerio de Ciencia y Tecnología de China "Preparación de plasma específico y globulina específica de pacientes con un período de recuperación de la infección por COVID-19" (Proyecto 2020YFC0841800). Este trabajo también fue apoyado por la Fundación de Desarrollo de Medicina Traslacional de Shanghai Guangci. Agradecemos a todos los pacientes y donantes involucrados en este estudio.

## Notas al pie

- K. <sup>1</sup> K. Duan, B. Liu, CL, HZ, TY, JQ, MZ y LC contribuyeron igualmente a este trabajo.
- <sup>2</sup> A quién puede dirigirse la correspondencia. Correo electrónico: [zchen@stn.sh.cn](mailto:zchen@stn.sh.cn) , [zhangx@shsmu.edu.cn](mailto:zhangx@shsmu.edu.cn) o [yangxiaoming@sinopharm.com](mailto:yangxiaoming@sinopharm.com) .
- Contribuciones de los autores: ZC, X. Zhang y X. Yang diseñaron investigaciones; SM, Yong Hu, CP, MY, ZW, JY, XG, DW, L. Li, JZ, XW, B. Li, WC, YP, Yeqin Hu, L. Lin, SH, Z. Zhou, LZ, YW, Z. Zhang, K. Deng, ZX, QG, WZ, X. Zheng, YL, HY, DZ, DY, J. Hou y ZS realizaron investigaciones; J. Huang, X. Yu, YX, XL, SC y ZC analizaron datos; y K. Duan, B. Liu, CL, HZ, TY, JQ, MZ, LC y ZC escribieron el documento.
- Revisores: WIL, Universidad de Columbia; y FW, Hospital Beijing 302.
- Los autores declaran no tener ningún interés en competencia.
- Deposición de datos: los datos detallados sobre pacientes que respaldan los hallazgos de este estudio se han depositado en Open Science Framework ( <https://osf.io/gahz5> ).
- Este artículo contiene información de respaldo en línea en <https://www.pnas.org/lookup/suppl/doi:10.1073/pnas.2004168117/-/DCSupplemental> .
- Copyright © 2020 el (los) Autor (es). Publicado por PNAS.

Este artículo de acceso abierto se distribuye bajo [Creative Commons Attribution License 4.0 \(CC BY\)](#) .

## Referencias

1. [↵](#)

1. P. Zhou y col.

*., Un brote de neumonía asociado con un nuevo coronavirus de probable origen de murciélago . Naturaleza 579 , 270 - 273 ( 2020 ).*

[OpenUrl](#) [CrossRef](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

2. [↵](#)

1. N. Chen et al.

*., Características epidemiológicas y clínicas de 99 casos de neumonía por coronavirus novedosa de 2019 en Wuhan, China: un estudio descriptivo . Lancet 395 , 507-513 ( 2020 ).*

[OpenUrl](#) [CrossRef](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

3. [↵](#)

1. Organización Mundial de la Salud

*, Enfermedad por coronavirus (COVID-19) Pandemia.*

<https://www.who.int/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019> . Consultado el 11 de marzo de 2020 .

[Google Scholar](#)

4. [↵](#)

1. H. Lu

*, Opciones de tratamiento farmacológico para el nuevo coronavirus 2019 (2019-nCoV) . Biosci. Tendencias 14 , 69-71 ( 2020 ).*

[OpenUrl](#) [Google Scholar](#)

5. [↵](#)

1. M. Wang y col.

*., Remdesivir y la cloroquina inhiben eficazmente el nuevo coronavirus recién surgido (2019-nCoV) in vitro . Cell Res. 30 , 269 - 271 ( 2020 ).*

[OpenUrl](#) [CrossRef](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

6. [↵](#)

1. ML Holshue y otros

*. Equipo de Investigación de Casos del Estado de Washington 2019-nCoV , primer caso del nuevo coronavirus 2019 en los Estados Unidos . N. Engl. J. Med. 382 , 929-936 ( 2020 ).*

[OpenUrl](#) [CrossRef](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

7. [↵](#)

1. CD Russell ,  
2. JE Millar  
3. JK Baillie

*, La evidencia clínica no respalda el tratamiento con corticosteroides para la lesión pulmonar 2019-nCoV . Lancet 395 , 473 - 475 ( 2020 ).*

[OpenUrl](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

8. [↵](#)

1. L. Shang ,  
2. J. Zhao ,  
3. Y. Hu  
4. R. Du ,  
5. B. Cao

*, Sobre el uso de corticosteroides para la neumonía 2019-nCoV . Lancet 395 , 683-684 ( 2020 ).*

[OpenUrl](#) [Google Scholar](#)

9. [↵](#)

1. Y. Cheng y col.

*., Uso de la terapia de plasma convaleciente en pacientes con SARS en Hong Kong . EUR. J. Clin. Microbiol Infectar. Dis. 24 , 44-46 ( 2005 ).*

[OpenUrl](#) [CrossRef](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

10. [↵](#)

1. B. Zhou  
2. N. Zhong ,  
3. Y. Guan



, *Tratamiento con plasma convaleciente para la infección por influenza A (H5N1)* . N. Engl. J. Med. 357 , 1450-1451 ( 2007 ).

[OpenUrl](#) [CrossRef](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

11. [↵](#)

1. IF Hung et al.

, *El tratamiento plasmático convaleciente redujo la mortalidad en pacientes con infección grave por el virus de la influenza pandémica A (H1N1) 2009* . Clin. Infectar. Dis. 52 , 447 - 456 ( 2011 ).

[OpenUrl](#) [CrossRef](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

12. [↵](#)

1. JH Ko y col.

, *Desafíos de la terapia de infusión de plasma convaleciente en la infección por coronavirus respiratorio en Oriente Medio: una experiencia de centro único* . Antivir. El r. 23 , 617-622 ( 2018 ).

[OpenUrl](#) [Google Scholar](#)

13. [↵](#)

1. J. Mair-Jenkins y col.

. *Grupo de estudio de plasma convaleciente , La efectividad del plasma convaleciente y la inmunoglobulina hiperinmune para el tratamiento de infecciones respiratorias agudas graves de etiología viral: una revisión sistemática y un metanálisis exploratorio* . J. Infect. Dis. 211 , 80-90 ( 2015 ).

[OpenUrl](#) [CrossRef](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

14. [↵](#)

1. J. van Griensven y col.

. *Ebola-Tx Consortium , Evaluación de plasma convaleciente para la enfermedad por el virus del Ébola en Guinea* . N. Engl. J. Med. 374 , 33-42 ( 2016 ).

[OpenUrl](#) [CrossRef](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

15. [↵](#)

1. PI Lee ,
2. PR Hsueh

, *Amenazas emergentes de coronavirus zoonóticos: de SARS y MERS a 2019-nCoV* . J. *Microbiol. Immunol Infectar.* , en prensa.

[Google Scholar](#)

16. [↵](#)

1. L. Chen
2. J. Xiong ,
3. L. Bao ,
4. Y. Shi

, *Plasma convaleciente como terapia potencial para COVID-19* . *Lancet Infect. Dis.* 20 , 398 - 400 ( 2020 ).

[OpenUrl](#) [Google Scholar](#)

17. [↵](#)

1. R. Channappanavar ,
2. S. Perlman

, *Infecciones patógenas por coronavirus humanos: causas y consecuencias de la tormenta de citoquinas y la inmunopatología* . *Semin. Immunopathol.* 39 , 529-539 ( 2017 ).

[OpenUrl](#) [CrossRef](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

18. [↵](#)

1. C. Huang y col.

., *Características clínicas de pacientes infectados con el nuevo coronavirus 2019 en Wuhan, China* . *Lancet* 395 , 497 - 506 ( 2020 ).

[OpenUrl](#) [CrossRef](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

19. [↵](#)

1. G. Marano y col.

., *Plasma convaleciente: ¿nueva evidencia de una herramienta terapéutica antigua?* *Transfus de sangre.* 14 , 152 - 157 ( 2016 ).

[OpenUrl](#) [Google Scholar](#)

20. [↵](#)

1. VW Wong ,
2. D. Dai

3. AK Wu ,
4. JJ Sung

*, Tratamiento del síndrome respiratorio agudo severo con plasma convaleciente . Hong Kong Med. J. 9 , 199-201 ( 2003 ).*

[OpenUrl](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

21. [↵](#)

1. KM Yeh y cols.

*., Experiencia en el uso de plasma convaleciente para el síndrome respiratorio agudo severo entre trabajadores de la salud en un hospital de Taiwán . J. Antimicrob. Chemother 56 , 919 - 922 ( 2005 ).*

[OpenUrl](#) [CrossRef](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

22. [↵](#)

1. LK Kong ,
2. BP Zhou

*Tratamiento exitoso de la influenza aviar con plasma convaleciente . Hong Kong Med. J. 12 , 489 ( 2006 ).*

[OpenUrl](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

23. [↵](#)

1. WC Cao ,
2. W. Liu
3. PH Zhang ,
4. F. Zhang ,
5. JH Richardus

*, Desaparición de anticuerpos contra el coronavirus asociado al SARS después de la recuperación . N. Engl. J. Med. 357 , 1162-1163 ( 2007 ).*

[OpenUrl](#) [CrossRef](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

24. [↵](#)

1. YM Arabi y col.

*., Viabilidad del uso de inmunoterapia convaleciente en plasma para la infección por MERS-CoV, Arabia Saudita . Emerg. Infectar. Dis. 22 , 1554-1561 ( 2016 ).*

[OpenUrl](#) [CrossRef](#) [Google Scholar](#)

25. [↵](#)

1. M. Eickmann y col.

*., Inactivación del virus del Ébola y el coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente en concentrados de plaquetas y plasma por luz ultravioleta C y azul de metileno más luz visible, respectivamente . Transfusion 58 , 2202 - 2207 ( 2018 ).*

[OpenUrl](#) [Google Scholar](#)

26. [↵](#)

1. M. Mora-Rillo y col.

*. Unidad de aislamiento del Hospital Universitario La Paz-Carlos III , Síndrome de dificultad respiratoria aguda después del uso de plasma convaleciente: Tratamiento de un paciente con enfermedad por el virus del Ébola contraído en Madrid, España . Lancet Respir. Medicina. 3 , 554 - 562 ( 2015 ).*

[OpenUrl](#) [Google Scholar](#)

27. [↵](#)

1. AB Benson ,
2. M. Moss
3. CC Silliman

*, Lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (TRALI): una revisión clínica con énfasis en los pacientes críticos . Br. J. Haematol. 147 , 431 - 443 ( 2009 ).*

[OpenUrl](#) [CrossRef](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

28. [↵](#)

1. SB Halstead

*, Mejora dependiente de anticuerpos contra el dengue: Conocimientos e incógnitas . Microbiol Spectr. 2 , AID-0022-2014 ( 2014 ).*

[OpenUrl](#) [Google Scholar](#)

29. [↵](#)

1. SF Wang y otros

*., La infección por coronavirus del SARS dependiente de anticuerpos está mediada por anticuerpos contra las proteínas espiga . Biochem. Biophys Res. Commun. 451 , 208 - 214 ( 2014 ).*

[OpenUrl](#) [CrossRef](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

30. [↵](#)

1. Organización Mundial de la Salud

, *Manejo clínico de la infección respiratoria aguda severa cuando se sospecha una nueva infección por coronavirus (nCoV): guía provisional.* [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected) . Consultado el 13 de marzo de 2020 .

[Google Scholar](#)

31. [↵](#)

1. Comisión Nacional de Salud de China

, *Guía para el diagnóstico y tratamiento de la nueva neumonía por coronavirus (quinta edición).* <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhenqcwj/202002/3b09b894ac9b4204a79db5b8912d4440.shtml> . Consultado el 4 de febrero de 2020 .

[Google Scholar](#)