



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Uso de plasma convaleciente en el Hospital Clínico
Universitario Lozano Blesa en pacientes con
enfermedad COVID-19 grave

Use of convalescent plasma at “Hospital Clínico
Universitario Lozano Blesa” in patients with severe
COVID-19 disease

Autor

Carlos Moreno Gálvez

Director - Codirector

José Ramón Pacho Pardo – Luis Ignacio Sancho Val

Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza

2021

INDICE

RESUMEN.....	1
ABSTRACT	2
ABREVIATURAS	3
INTRODUCCIÓN	4
OBJETIVOS	11
MATERIAL Y MÉTODOS	12
RESULTADOS.....	15
DISCUSIÓN.....	25
CONCLUSIONES	31
BIBLIOGRAFÍA	32
ANEXOS.....	36

RESUMEN

Introducción: La enfermedad COVID-19, causada por el virus SARS-CoV-2, ha provocado una crisis sanitaria global la cual ha cambiado completamente nuestra forma de vivir y el funcionamiento de la sanidad que hasta ahora conocíamos. Hasta el momento, no disponemos de un tratamiento específico contra el virus, pero son muchos los que se han propuesto para tratar de paliar sus efectos. El plasma convaleciente es uno de ellos, dada la experiencia preexistente que tenemos con esta terapia para tratar otras enfermedades virales.

Objetivos: Valorar las características de los pacientes que fueron hospitalizados con neumonía por SARS-CoV-2 y recibieron tratamiento con plasma hiperinmune. Realizar un seguimiento para evaluar las posibles reacciones adversas, así como ver la evolución clínica de los pacientes.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional, longitudinal retrospectivo de tipo cohortes que incluyó a los pacientes que recibieron plasma convaleciente en el hospital Clínico Universitario Lozano Blesa en el periodo de abril a octubre de 2020.

Resultados: La mediana de edad de los 184 pacientes fue de 67 años con un 63% de varones y un 37% de mujeres. El 80.4% presentaban comorbilidades y las principales fueron hipertensión arterial (46%), dislipemia (29%), diabetes (22%) y enfermedad cardiovascular (22%). La mortalidad de los sujetos se situó en 36.4%. La estancia media fue de 26.2 días en los que sobrevivieron. No hubo pérdidas durante el seguimiento. En total se notificaron seis reacciones adversas (cuatro de gravedad leve, una moderada y una grave) aunque solo tres tuvieron un grado de imputabilidad alto suponiendo así una incidencia del 1.6%.

Conclusiones: Contrastando nuestros resultados con los de otros estudios podemos afirmar que el plasma convaleciente es una herramienta segura para el tratamiento de la enfermedad COVID-19. El beneficio en la reducción de la mortalidad de estos sujetos todavía no está claro, aunque existen determinados grupos de pacientes como los inmunodeprimidos en los que se cree que puede ser más beneficioso. Por ello es necesario continuar investigando sobre este tratamiento con el fin de valorar su eficacia real y cuáles serían las indicaciones más apropiadas para su administración.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, plasma convaleciente / plasma hiperinmune, mortalidad y seguridad.

ABSTRACT

Introduction: The COVID-19 disease, caused by the SARS-CoV-2 virus, has caused a global health crisis which has completely changed our way of life and how public health care works in our country. So far, we do not have a specific treatment against the virus, but many have been proposed with the aim of alleviating its effects. Convalescent plasma is one of them, due to the pre-existing experience we have with this therapy to treat other viral diseases.

Objectives: To assess the characteristics of the patients who were hospitalized with SARS-CoV-2 pneumonia and received treatment with hyperimmune plasma. Carry out a follow-up to evaluate possible adverse reactions, as well as to see the clinical evolution of the patients.

Material and methods: An observational, longitudinal, retrospective cohort-type study was carried out that included patients who received convalescent plasma at the Lozano Blesa Clinical University Hospital in the period from April to October 2020.

Results: The median age of the 184 patients was 67 years with 63% men and 37% women. 80.4% had comorbidities and the main ones were hypertension (46%), dyslipidaemia (29%), diabetes (22%) and cardiovascular disease (22%). The mortality of the subjects was 36.4%. The mean stay was 26.2 days for those who survived. There were no losses to follow up. In total, six adverse reactions were reported (four of mild severity, one moderate and one severe) although only three had a high degree of imputability, thus assuming an incidence of 1.6%.

Conclusions: By contrasting our results with those of other studies, we can affirm that convalescent plasma is a safe tool for the treatment of COVID-19 disease. The benefit in reducing mortality in these subjects is not yet clear, although there are certain groups of patients, such as the immunosuppressed, in which it is believed that it may be more beneficial. For this reason, it is necessary to continue researching this treatment in order to assess its real efficacy and what would be the most appropriate indications for its administration.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, convalescent plasma / hyperimmune plasma, mortality and safety.

ABREVIATURAS

- OMS: Organización mundial de la salud
- FMO: Fallo multiorgánico
- SatO2: Saturación de oxígeno
- SDRA: Síndrome de distrés respiratorio agudo
- TAM: Tensión arterial media
- TACO: Transfusion Associated Circulatory Overload - Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda relacionada con transfusión
- TRALI: Transfusion Related Acute Lung Injury - Insuficiencia respiratoria aguda tras transfusión
- SNC: Sistema nervioso central
- PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa
- HBPM: Heparina de bajo peso molecular

INTRODUCCIÓN

A finales de año 2019 en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, en China, se describieron los primeros casos de una neumonía causada por un virus denominado SARS-CoV-2, el cual produce la enfermedad conocida como COVID-19. El 11 de marzo de 2020 fue declarada por la OMS la situación de pandemia mundial con casos diagnosticados en casi todos los países del mundo. Actualmente, a día 18 de mayo de 2021, se han reportado 163.7 millones de casos y más de 3.3 millones de muertes causadas por la enfermedad COVID-19 (1).

En los últimos 20 años, ha habido tres alertas mundiales causadas por virus de la familia de los Coronavirus. En 2002-2003 SARS-CoV-1, en 2013 MERS-CoV y en este último año SARS-CoV-2. En comparación a los anteriores, el actual, es mucho más contagioso, pero presenta una menor letalidad.

El SARS-CoV-1 fue identificado por primera vez en humanos en Guangdong, China, en el año 2002. Afectó a 29 países con un total de 8098 casos y 774 muertes lo cual suponía un a letalidad del 9.6% (2).

El primer brote de MERS-CoV se sitúa en Jordania en abril de 2012, en contraposición al SARS-CoV-1, este virus no se contuvo y continúa circulando, produciendo casos esporádicos en ciertas comunidades incluso fuera del Oriente Medio (2). Desde abril de 2012 hasta diciembre de 2019 se han registrado 2499 casos confirmados de infección por MERS-CoV de los cuales 858 pacientes murieron, teniendo así una letalidad del 34.3%.

En cuanto al actual brote de SARS-CoV-2 los datos no son tan claros. Según la OMS “La tasa de letalidad por infección de la COVID-19 puede variar de manera sustancial en diferentes lugares y esto puede reflejar diferencias en la edad de la población y en la variedad de casos de los pacientes infectados y fallecidos, así como en otros factores”. Según esta revisión, la cual incluyó 61 estudios y 8 estimaciones nacionales, la mediana de la tasa de letalidad se sitúa en el 0.27% (3).

SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 es un virus ARN monocatenario de sentido positivo provisto de una envoltura en cuyo ciclo se definen cinco etapas: anclaje, penetración, biosíntesis, maduración y liberación. En su envoltura el virus expresa la glicoproteína de la “spike” (proteína S) o espícula, la cual media el reconocimiento con la membrana celular. En la superficie celular se encuentra el receptor de la enzima convertora de la angiotensina 2 (ECA2) el cual emplea el virus para penetrar dentro de la célula. El mecanismo de invasión celular es propio de este virus permitiendo una capacidad de unión celular mucho mayor a la de otros coronavirus (4).

Mecanismo de transmisión

El periodo medio de incubación varía entre 3 y 6 días (5). El virus SARS-CoV-2 se trasmite persona a persona por varias vías. La primera y más importante es a través de gotas de Flügge producidas por los pacientes al toser, estornudar o hablar. También puede haber transmisión vía boca, nariz y ojos tras contacto con individuos infectados y de forma menos importante con superficies contaminadas. Igualmente se ha demostrado transmisión aérea mediante aerosoles, entendidos como partículas de pequeño tamaño que permanecen suspendidas en el aire durante tiempo y que pueden desplazarse a mayor distancia que las gotas de Flügge. La transmisión es heterogénea, de tal manera que unos pocos casos son responsables de una proporción elevada de los contagios, existiendo lo que se denominan fenómenos de superdiseminación (6). Dentro de los factores de riesgo preexposición que se asocian a un mayor riesgo de mortalidad por COVID-19 se encuentran: la edad y más concretamente a partir de 60 años, el sexo masculino, la comorbilidad cardiovascular y la enfermedad respiratoria crónica, entre otros (7).

Patogenia y fisiopatología

La infección comienza con la entrada de virus en las células del epitelio respiratorio, apareciendo viremia en algunos pacientes. Se ha documentado también la existencia de infección de células endoteliales (endotelitis) a diferentes niveles. La respuesta inmune es inicialmente inespecífica, pero al cabo de entre 7 y 10 días se articula una respuesta específica. El patrón de la respuesta inmune cambia según evoluciona la infección,

existiendo gran variabilidad interindividual. Hay pacientes en los que la respuesta inflamatoria/inmune a la infección es de gran magnitud. Inicialmente se pensó que en algunos pacientes se producía un síndrome de liberación de citoquinas, pero no se ha podido documentar su existencia como tal. No obstante, hay pacientes en que se produce una llamativa participación de las células inmunitarias dando lugar a una gran liberación de citoquinas produciendo un daño tisular y finalmente un fallo multiorgánico sistémico (FMO). Se ha visto que los pacientes infectados por el SARS-Cov-2 presentan cifras elevadas de ciertas citoquinas como intereleuquinas (IL-1, IL-6, IL-10), factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) e interferón gamma (IFN- γ). Destacando la IL-1 e IL-6 ya que las cifras elevadas de estas se asocian con una mayor gravedad. Aparte, aparecen otras respuestas del organismo que contribuyen al FMO, entre las cuales destacamos la desregulación de las células T y la linfocitosis hemofagocítica. En el contexto de la interacción entre virus (daño citopático directo) y hospedador (respuesta inmune e inflamatoria), además de los efectos sistémicos, la infección por SARS-CoV-2 puede producir daños en diferentes órganos como pulmón, corazón o sistema nervioso (8).

Cuadro clínico y tratamiento

Dentro de los principales síntomas clínicos producidos por la infección destacamos la fiebre, mialgias, fatiga, tos seca y producción de esputo. Otros signos y síntomas menos frecuentes son disnea, dolor de garganta, cefalea, artralgias, náuseas, vómitos, escalofríos, congestión nasal, diarrea, hemoptisis y congestión conjuntival. En una proporción variable de pacientes se produce afectación del tracto respiratorio inferior. Habitualmente esta afectación es bilateral, e inicialmente afecta al intersticio. En su evolución esta afectación puede organizarse afectando a los espacios alveolares. En algunos pacientes puede evolucionar hacia la fibrosis (9).

También de forma variable se puede producir una afectación extrapulmonar, que incluye la aparición de fenómenos trombóticos micro o macrovasculares en diversos órganos de la economía, afectación hepática, miocárdica o del sistema nervioso central (9).

Dentro de los síntomas postvirales, la disfunción olfatoria se ha reportado desde un 5% hasta un 85% de los casos con la pérdida de ambos sentidos del gusto y olfato (10).

En cuanto al manejo terapéutico de la infección por SARS-CoV-2 está en continuo desarrollo y discusión. En el momento actual las recomendaciones por parte de la OMS son estas:

- **Manejo de la infección leve por COVID-19:** Se recomienda el aislamiento de los pacientes, el uso de tratamiento sintomático como antipiréticos, adecuada nutrición e hidratación, además de informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de complicaciones que requerirán una atención médica urgente.
- **Manejo de la infección moderada por COVID-19 (neumonía):** Se recomienda el aislamiento de los pacientes, la decisión de hospitalizar al paciente dependerá de sus factores de riesgo. No se recomienda el uso de antibióticos en estos casos, exceptuando si se sospecha de sobreinfección bacteriana. Por último, se recomienda un seguimiento estrecho de estos pacientes para evaluar la aparición de signos o síntomas de gravedad.
- **Manejo de la infección grave por COVID-19 (neumonía grave):** Se recomienda el uso de oxigenoterapia con objetivos de mantener SatO₂ por encima del 94% en pacientes sin comorbilidad respiratoria previa y al menos superior al 90% en aquellos con comorbilidad respiratoria previa. No obstante, el soporte respiratorio necesario debe considerar no solo la SatO₂ diana sino también la mecánica necesaria para alcanzarla. Además del tratamiento sintomático y de soporte, cuando existe hipoxemia significativa está indicado el uso de esteroides sistémicos a dosis bajas, pudiendo considerarse el uso de diversos inmunomoduladores como tocilizumab (bloquea el receptor de IL-6) o baricitinib (inhibidor de la janus kinasa). Algunos antivirales como el remdesivir han demostrado tener un modesto efecto alterando el curso de la infección. Es necesaria la monitorización estrecha del paciente, así como uso cauteloso de la fluidoterapia en pacientes sin signos de hipoperfusión tisular.
- **Manejo del paciente crítico (Síndrome de distrés respiratorio agudo):** En estos pacientes, además de lo anterior, el tratamiento de soporte es fundamental. Se recomienda el uso de ventilación mecánica con volúmenes tidal bajos (4-8 ml/kg) y presiones inspiratorias bajas (<30 cmH₂O). En caso de presentar un SDRA severo (PaO₂/FiO₂ < 150) se recomienda la ventilación en posición prono durante 12-

16 horas. Existen otras recomendaciones, pero solo en situaciones especiales como la limpieza de la vía aérea en caso de dificultad de expulsar las secreciones respiratorias, o el uso de bloqueantes neuromusculares en perfusión en casos graves de SDRA.

- **Manejo del shock séptico (poco frecuente):** El diagnóstico de esta entidad se define como la situación en la cual un paciente con sospecha de infección o infección confirmada requiere del uso de vasopresores para mantener la TAM \geq 65 mmHg y el lactato es \geq 2 mmol/l y sin que se encuentre es un estado de hipovolemia. Para la fase de resucitación se utiliza entre 250-500 ml de cristaloides en bolo en los primeros 15-30 minutos. Administrar vasopresores cuando el estado de shock se mantenga durante o tras la administración de fluidos (11).

Desde el inicio de la pandemia numerosos fármacos han sido utilizados de forma empírica para intentar tratar o paliar los síntomas de la infección por SARS-CoV-2. Algunos de los fármacos que ya no se recomiendan son (11):

- Hidroxicloroquina
- Lopinavir/Ritonavir
- Azitromicina

Plasma de pacientes convalecientes

El inicio del uso del plasma de pacientes convalecientes como herramienta de tratamiento de enfermedades infecciosas se remonta al siglo XIX, teniendo su auge entre 1890 y 1940, cuando el descubrimiento de las terapias antimicrobianas y el de las enfermedades transmisibles por la sangre hizo que el uso del suero tanto para enfermedades bacterianas como virales fuera abandonado (12).

El plasma hiperinmune debe cumplir una serie de principios para aportar un beneficio al paciente, entre los que encontramos el principio de especificidad, temporal y cuantitativo.

El **principio de especificidad** hace referencia a que las preparaciones de anticuerpos deben contener anticuerpos específicos frente a la enfermedad infecciosa. Este requisito data de la época del descubrimiento de la inmunidad humoral realizado por Behring y Kitasato. Se demostró que el suero producido frente a toxinas mediante la inmunización solo protegía a los animales frente a ese tipo de toxina en concreto. Hoy en día sabemos que los mecanismos de protección mediados por anticuerpos son complejos, ya que las terapias con anticuerpos monoclonales han demostrado que los anticuerpos pueden ser protectores, no protectores o incluso potenciadores de la enfermedad, dependiendo principalmente de su especificidad de epítipo, isotipo e inmunidad de fondo del huésped. Además, destacar que los anticuerpos pueden afectar a la inflamación independientemente de la especificidad de antígeno, ya que terapias con inmunoglobulinas han demostrado reducción de esta en enfermedades inflamatorias y autoinmunes.

El **principio temporal** se resume en que estas preparaciones de anticuerpos son más eficaces cuanto más temprana es su administración o incluso cuando se administran de forma profiláctica. Ya en 1913, Flexner revisó la eficacia en el tratamiento de la meningitis y observó que para reducir la mortalidad era necesario administrar la terapia en los tres primeros días de la enfermedad. Otros ejemplos para esto se pueden encontrar en el tratamiento del virus Ébola el cual mostró una mortalidad del 19% si se administraba el primer día del inicio de los síntomas frente a una mortalidad de hasta un 47% si se retrasaba hasta el quinto día.

Por último, el **principio cuantitativo** es el más complejo de los tres. Es evidente que la cantidad insuficiente de anticuerpos se relaciona con una falta de eficacia basándose en la estequiometría de las relaciones antígeno-anticuerpo, pero un exceso de estos también puede conllevar a una pérdida de su eficacia (12).

Las terapias de anticuerpos para enfermedades víricas epidémicas se remontan al año 1918 en la pandemia de la gripe española. Un meta análisis de los estudios publicados durante dicha pandemia concluyó que la terapia con plasma convaleciente reducía la mortalidad cuando este se administraba al poco de comenzar los síntomas (13).

Durante la epidemia de SARS-CoV-1, el plasma convaleciente fue utilizado en pacientes que a pesar del tratamiento con infusión de metilprednisolona, empeoraban. A posteriori, diferentes estudios mostraron una reducción significativa en la estancia hospitalaria y una reducción en la mortalidad de estos pacientes (14).

También en 2014, en la epidemia del virus Ébola, la OMS recomendó el uso de sangre completa convaleciente o plasma de pacientes que habían superado la infección como tratamiento empírico (15).

Otro ejemplo se encuentra en la pandemia del 2009 protagonizada por el virus influenza A H1N1 (H1N1 pdm09). Un estudio de cohorte prospectivo demostró que el uso de plasma convaleciente en los pacientes infectados por influenza A H1N1 y que requerían de cuidados intensivos, reducía significativamente la mortalidad, así como la carga viral a los 3,5 y 7 días y por último reducía también los niveles de IL-6 e IL-10 (16).

En términos de seguridad, se ha demostrado a lo largo del tiempo que es una terapia fiable y segura (16)(17), además, en los estudios más relevantes sobre seguridad del plasma convaleciente en pacientes con infección por SARS-CoV-2 se ha notificado una incidencia menor del <1% de reacciones adversas graves.

Las reacciones adversas que pueden surgir son parecidas a las de otros hemoderivados y las podemos dividir en tres grupos: **reacciones inmunológicas** (reacción anafiláctica, reacción alérgica leve, hemólisis, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda relacionada con transfusión o TRALI), **reacciones fisicoquímicas** (sobrecarga de volumen o TACO, toxicidad por citrato y productos químicos) y por último **riesgo de infección** (18).

Como se puede observar, este tipo de inmunoterapia pasiva ha sido empleada repetidamente en la práctica clínica desde finales del siglo XIX y lo más importante es que se ha demostrado que es una terapia segura y que sugiere una reducción en la mortalidad de las infecciones causadas por virus como el de la influenza o virus de la familia coronavirus (19).

OBJETIVOS

Los objetivos de este estudio son:

- Describir las características clínicas, sociodemográficas de los pacientes hospitalizados por Covid-19 que recibieron plasma hiperinmune de donante convaleciente
- Conocer cuál es la seguridad de plasma hiperinmune de paciente convaleciente cuando se administra a pacientes con Covid-19 hospitalizados.
- Intentar inferir si el plasma hiperinmune de paciente convaleciente impacta en el curso de la Covid-19.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Estudio observacional, longitudinal retrospectivo de tipo cohortes.

Población, muestra y ámbito del estudio

Se incluyeron los pacientes con Covid-19 hospitalizados en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa que recibieron plasma hiperinmune de individuos convalecientes como parte del tratamiento de Covid-19 entre los meses de abril hasta octubre de 2020, en el contexto del registro de información solicitado por el Ministerio de Sanidad.

Criterios de inclusión de pacientes:

En el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa se aplicaron los criterios marcados en el Protocolo de Uso de Plasma Hiperinmune del Gobierno de Aragón:

- Infección documentada mediante PCR positiva o serología positiva para IgM/IgG.
- Datos clínicos, radiológicos o analíticos de gravedad: Neumonía bilateral, taquipnea, SatO₂ basal \leq 93%, miocarditis, miositis, rabdomiolisis, hepatitis, afectación del SNC o datos analíticos de mal pronóstico.
- Tiempo desde el inicio de los síntomas \leq 14 días.

Los criterios selección de los donantes de plasma hiperinmune:

Los criterios también definidos en el mencionado protocolo fueron:

- Diagnóstico de infección por COVID-19 confirmado por PCR o detección de anticuerpos IgG frente a SARS-CoV-2
- Resolución completa de los síntomas o fin del aislamiento al menos 28 días previos a la donación. Podría reducirse a 14 días si se realiza una reducción de patógenos, tiene una PCR negativa o tiene un título de anticuerpos IgG específicos neutralizantes de \geq 1:160.
- Dentro de los criterios de idoneidad del paciente se encuentran los criterios para ser aceptado como donante de plasma de acuerdo a la normativa europea y española (RD 1088/2005)

- Firma del consentimiento informado para el procedimiento de donación de plasma (Anexo I)
- Se excluyeron aquellos pacientes a los que se había realizado una plamaféresis en los últimos 7 días, una donación de sangre completa en los últimos 30 días o haber donado más de 25L de plasma en los últimos 12 meses.

Previo a la transfusión, los pacientes fueron informados y firmaron el consentimiento informado. (Anexo II)

Variables de estudio

1. Género, edad (21-30, 31-40, 41-50...) y comorbilidades.
2. Grupo sanguíneo del paciente.
3. Método diagnóstico de infección COVID-19.
4. Síntomas clínicos y parámetros de laboratorio: de acuerdo con la escala de gravedad de la OMS (Anexo III) en la siguiente secuencia temporal:
 - a. Antes de la transfusión.
 - b. Al 1º día, 7º, 14º, 21º, 28º día post-transfusión.
 - c. Al alta (si el paciente sobrevive).
5. Momento de la transfusión (en días desde el inicio de la enfermedad).
6. Número, volumen de la(s) unidad(es) transfundida(s).
7. Tratamientos administrados al paciente en paralelo (que no sean cuidados de apoyo).
8. Reacciones adversas (tanto leves como graves) o eventos posiblemente relacionados con la transfusión.
9. Duración de la hospitalización (si no se produce fallecimiento).
10. Éxito durante la hospitalización.

Análisis estadístico

En el estudio descriptivo, las variables continuas fueron expresadas como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico y para las variables cualitativas en forma de frecuencia y porcentajes. Para la comparación de variables discretas se utilizó el test de Chi cuadrado. Para realizar los análisis de datos se han utilizado los programas IBM SPSS Statistics 21 y Excel 2019. Para la elaboración de gráficos se utilizó la herramienta Minitab.

Consideraciones éticas

Todos los datos han sido extraídos de una base de datos pseudoanonimizada. El trabajo está avalado por el Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón: CEICA.

RESULTADOS

4.1 Registro observacional HCU.

Un total de 184 pacientes recibieron plasma convaleciente durante el periodo comprendido desde abril a octubre de 2020 en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.

Características de los pacientes transfundidos:

Del total de la muestra, 116 (63%) fueron hombres y 68 (37%) mujeres (Tabla I). La mediana de la edad fue de 67.05 (rango intercuartílico 56.87 a 77.82 años) A su vez, los pacientes se agruparon por intervalos de diez años de desde los 21 hasta los 99 años. La gran mayoría (96%) de los participantes tenían entre 41-90 años.

Los grupos sanguíneos más prevalentes fueron el grupo O (49%), grupo A (40.7%) y en menor porcentaje el grupo B (6%) y AB (4.3%).

Para poder realizar una evolución del paciente a lo largo de su ingreso, se asignó a cada paciente un nivel de gravedad inicial basándose en la “Escala ordinal de la OMS para la mejora clínica de Covid-19” (Anexo III)

La gran mayoría de los pacientes que recibieron plasma convaleciente presentaban alguna necesidad de oxígeno complementario (grado 4 de la OMS o mayor) y sumado a ello, todos los pacientes del estudio presentaban criterios de neumonía bilateral en la radiografía de tórax (Tabla I).

A continuación, se muestra las principales comorbilidades de los pacientes (Tabla II). Cabe destacar que, de los 184 pacientes, 148 presentaban algún tipo de patología previa lo que supone el 80.4%. Entre las comorbilidades más frecuentes encontramos la hipertensión, dislipemia, diabetes o enfermedad cardiovascular.

	TOTAL	PORCENTAJE
Sexo		
Hombre	116	63%
Mujer	68	37%
Grupo sanguíneo		
A	75	40.7%
B	11	6%
O	90	49%
AB	8	4.3%
Rangos de edad		
21 – 30 años	1	0.5%
31 – 40 años	4	2.2%
41 – 50 años	19	10.3%
51 – 60 años	38	20.6%
61 – 70 años	42	22.8%
71 – 80 años	46	25%
81 – 90 años	32	17.4%
91 – 99 años	2	1%
Gravedad inicial		
3	5	2.7%
4	100	54.3%
5	49	26.6%
6	25	13.5%
7	7	3.8%

Tabla I. Distribución de los pacientes por sexo, grupo sanguíneo, rango de edad y gravedad inicial.

COMORBILIDAD	TOTAL DE PACIENTES	PORCENTAJE
Hipertensión	85	46%
Dislipemia	54	29%
Diabetes	40	22%
Enfermedad cardiovascular	40	22%
Obesidad	26	14%
Enfermedad respiratoria crónica	24	13%
Cáncer	22	12%
Enfermedad renal crónica	21	11%
ACxFA	20	11%
Tabaquismo	15	8%
Enfermedades autoinmunes	9	5%
Asma	7	4%
Hepatopatía	7	4%
Hipotiroidismo	6	3%

Tabla II. Principales comorbilidades observadas.

Previo a la hospitalización, el diagnóstico de COVID-19 se realizó mediante una prueba PCR, test de antígenos o ambas. Entre los principales síntomas que presentaron los pacientes al ingreso destacamos: fiebre, tos, disnea, astenia, ageusia, anosmia, mialgias o diarrea.

El tiempo mínimo que se tardó en transfundir el plasma convaleciente desde el inicio de los síntomas fue de 1 día y un máximo de 22 días, con una mediana de 9 días (rango intercuartilico de 7 a 11 días).

Durante el seguimiento de estos pacientes, un total de 67 enfermos fallecieron (36,4%). De los 117 pacientes que sobrevivieron, 114 fueron dados de alta al final del seguimiento por nuestra parte. La mediana de días de estancia hospitalaria fue de 17 días (rango intercuartilico de 12 a 31 días) con un mínimo de 5 y un máximo de 96 días hasta el alta.

El número de bolsas que se utilizaron en cada paciente se determinó en dependencia del peso, por encima de 70 kg se emplearon 2 bolsas de plasma mientras que solo se usó una en los que no llegaron a dicho peso. Al 79.3% de los pacientes se les transfundieron dos bolsas (146 pacientes) mientras que el 20.7% recibió una sola (38 pacientes). De media, a los pacientes que se les transfundieron dos bolsas, se les inoculó 506.18 ml de plasma \pm 57.81 ml, mientras que a los que se les transfundieron una sola bolsa, recibieron de media 259.06 ml \pm 29.57ml.

A demás del plasma, los pacientes recibieron un ciclo de corticoides de duración aproximada de 4-7 días, HBPM y en su gran mayoría también recibían tratamiento como Remdesivir.

Evolución y estadio final

A continuación, en la tabla III se muestra la evolución de los pacientes clasificados según la escala de progresión de la OMS (Anexo III). Para ello cada siete días se realizó la evaluación del paciente teniendo en cuenta sus necesidades de oxígeno, ventilación o soporte medicamentoso.

Podemos ver que la mortalidad en nuestro centro se situó en el 36.4%, el 59.7% del total fueron dados de alta, mientras que un 2.1% continuaban ingresados durante el estudio.

En la tabla IV se puede observar el número de fallecidos agrupados por el rango de edad, observándose como la mortalidad en menores de 50 años, es mucho menor que para el resto de edades.

Gravedad	1º Día	7º Día	14º Día	21º Día	28º Día	FINAL
0	0	0	0	0	4	14
1	0	3	23	39	44	64
2	0	20	38	38	37	32
3	5	17	12	8	8	4
4	80	44	26	16	11	3
5	49	26	7	6	3	0
6	43	51	37	30	19	0
7	4	6	8	3	2	0
8	3	17	33	44	56	67

Tabla III. Evolución de los pacientes ingresados evaluados cada 7 días hasta alta hospitalaria.

Rango de edad	Total pacientes	Fallecidos	Mortalidad de grupo
21 – 30 años	1	0	0%
31 – 40 años	4	0	0%
41 – 50 años	19	1	5.2%
51 – 60 años	38	6	15.7%
61 – 70 años	42	14	33.3%
71 – 80 años	46	24	52.1%
81 – 90 años	32	20	62.5%
91 – 99 años	2	2	100%

Tabla IV. Número de fallecidos y mortalidad de cada rango de edad.

A continuación, en la Tabla V analizamos la mortalidad que tuvo cada grupo de pacientes en función del sexo. A pesar de que la mortalidad fue ligeramente superior para el grupo de los varones, no se encontraron diferencias significativas ($p=0.57$).

Sexo	Vivo	Fallecido	Mortalidad
Hombre	72	44	37.9%
Mujer	45	23	33.8%

Tabla V. Mortalidad en función del sexo del paciente

También se comparó la mortalidad de los pacientes según si estos padecían previamente algún tipo de comorbilidad. Se encontraron diferencias significativas en la mortalidad de los sujetos que padecían previamente una comorbilidad [RR de 2.22 IC 95%(1.16-4.42) $p=0.08$]. Los resultados se encuentran en la tabla VI a continuación.

Comorbilidad	Total de pacientes	Fallecidos	Porcentaje
NO	36	7	19.4%
SI	148	60	40.5%

Tabla VI. Mortalidad en función de la existencia de alguna comorbilidad.

Con respecto a la mortalidad según el estadio de gravedad vemos en la Tabla VII que conforme aumentaba la gravedad inicial aumentaba la tasa de mortalidad.

Gravedad inicial	Total pacientes	Fallecidos	Mortalidad
3	5	0	0%
4	100	29	29%
5	47	21	44.6%
6	25	13	52%
7	7	4	57%

Tabla VII. Número de fallecidos y mortalidad según el estadio de progresión de la enfermedad al iniciar el tratamiento con plasma convaleciente.

En la tabla VIII, se dividió esta vez a los pacientes según el estadio de gravedad inicial en función de si presentaban una situación clínica grave (gravedad 5 o menor) o crítica (gravedad 6 o mayor). Encontramos diferencias significativas en la mortalidad de los

pacientes que, previo a la transfusión, presentaban un nivel de gravedad superior a 6 [RR 1.61 IC 95% (1.08-2.40) p=0.03].

Gravedad inicial	Total pacientes	Fallecidos	Porcentaje
5 o menor	152	50	32.8%
6 o mayor	32	17	53.1%

Tabla VIII. Mortalidad en función de la situación inicial de gravedad.

Por último, en la Tabla IX se muestra la mortalidad en función de los días que se tardó en administrar el plasma convaleciente. Se dividió la muestra según si lo recibieron de forma precoz (en los primeros 7 días desde el inicio de los síntomas) o tardío (a partir del 7 día). No se encontraron diferencias significativas en la mortalidad de ambos grupos siendo el riesgo relativo para los que lo recibieron de forma tardía (RR= 0.91 IC 95% (0.61-1.36) P= 0.67).

Día de administración	Total pacientes	Fallecidos	Mortalidad
< 7 días	66	25	37%
> 7 días	118	41	35%

Tabla IX. Mortalidad en función del día de administración del plasma convaleciente.

Se analizó también la mortalidad para el subgrupo de pacientes que no presentaban una situación crítica en el momento de la transfusión, es decir, que tenían una gravedad menor de 6. En total se excluyeron 34 pacientes en situación crítica y se mantuvo los grupos según el día de la transfusión. No se encontraron tampoco diferencias significativas en su mortalidad (p=0.246)

A continuación, se muestra un gráfico de contorno y otro de 3D realizados con el software de Minitab. En esta reconstrucción se ha querido representar en las coordenadas X e Y la edad de los pacientes y el estadio inicial de gravedad y en la coordenada Z se refleja el estadio final.

En la representación gráfica (Figura 1) observamos que la zona más elevada corresponde con la parte de la muestra que presentó una mayor mortalidad y se observa que asciende conforme lo hacen la edad y la gravedad inicial. En cambio, a medida que estas disminuyen se observa que la pendiente descende representando así una menor mortalidad en estos grupos llegando a un “valle” en las edades más inferiores junto con estadios de gravedad iniciales bajos.

En la segunda imagen (Figura 2) conocida como grafica de contornos, observamos la misma información que en la gráfica, pero en dos dimensiones. Las zonas más oscuras concentran un mayor número de pacientes fallecidos y como se visualiza corresponde con edades y estadios de gravedad iniciales mayores.

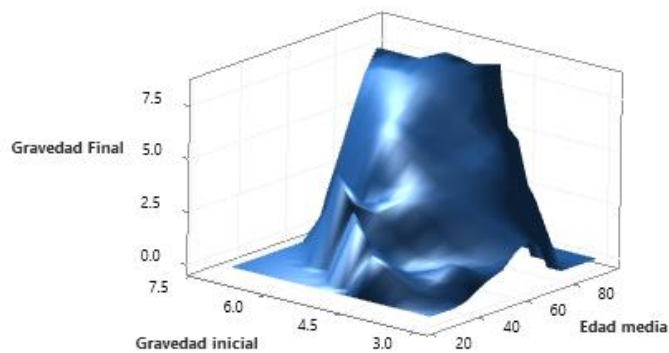


Figura 1. Grafica de superficie 3D.

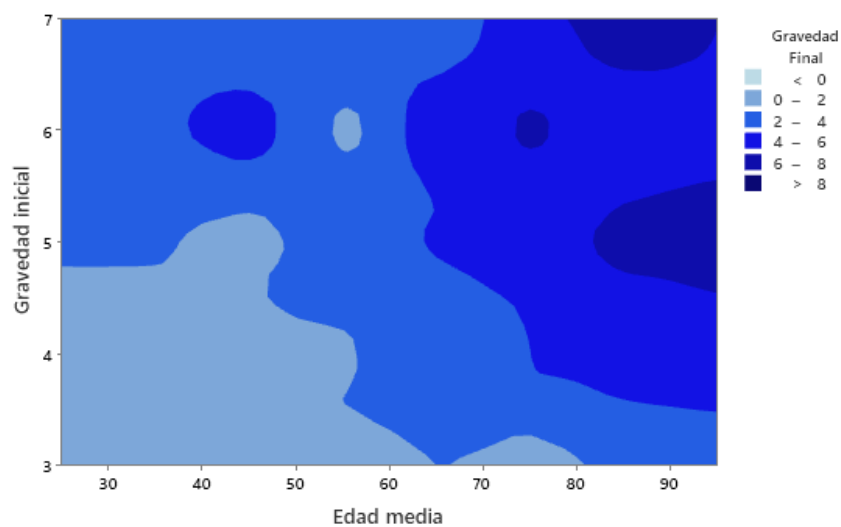


Figura 2. Gráfico de contornos.

SEGURIDAD

Todos los pacientes que recibieron el plasma convaleciente fueron vigilados durante su ingreso con el fin de notificar cualquier reacción adversa que padecieran.

En total se notificaron seis reacciones adversas las cuales se describen a continuación:

- Cuatro pacientes presentaron un cuadro alérgico al componente. Entre la clínica referida predominaban cuadros de urticaria, eritema en la zona de inyección, habones, prurito u otro tipo de lesiones sin especificar. Todas ellas cedieron y fueron consideradas como una reacción adversa de gravedad leve-moderada. Dos de ellas fueron catalogadas con una imputabilidad 1 (ausencia de evidencia de que la reacción adversa no se pueda imputar a la transfusión) y las otras dos con una imputabilidad 2 (evidencia disponible de que la reacción adversa podría imputarse a la transfusión).
- Un paciente presentó un cuadro de hipertensión arterial. Se consideró como una reacción adversa de gravedad moderada con una imputabilidad 1.
- Un paciente presentó un cuadro de TACO (Transfusion associated circulatory overload) o lo que es lo mismo una sobrecarga circulatoria por transfusión. Esta reacción fue catalogada como grave y con una imputabilidad de 2.

En total hubo un 3,2% de reacciones adversas sobre el total de los pacientes, aunque cabe destacar que solo un 1,6% pudieron atribuirse con certeza a la transfusión de plasma convaleciente.

MACHINE LEARNING

El “machine learning” es una disciplina científica la cual es capaz de crear sistemas inteligentes que por sí mismos son capaz de aprender automáticamente. Estos tratan de identificar patrones de comportamiento a partir de millones de datos y gracias a un algoritmo, son capaces de evaluarlos individualmente y predecir comportamientos en un futuro.

Todos los datos que necesitan estos programas confieren lo conocido como “Big Data” que por ejemplo en el ámbito de la medicina compondrían todas las características que puede tener un paciente, así como sus diagnósticos diferenciales, tratamientos etc. Con estos datos podemos hacer un análisis descriptivo o estadístico, pero ¿y si utilizamos toda esta ingente cantidad de datos para predecir cómo van a reaccionar los pacientes a determinada enfermedad si se utiliza un tratamiento u otro? El algoritmo es capaz de analizar “patrones de comportamiento” gracias a todos los datos de cada paciente. Si el programa sabe las características de pacientes que han respondido mejor a un tratamiento es previsible que los que aún no lo hayan recibido, pero tengan unas características parecidas a los anteriores, respondan también de una forma óptima al tratamiento, siempre dentro de unos niveles de confianza. Con todo esto se pretende conseguir unas predicciones que nos permitan tomar mejores decisiones a la hora de tratar a los pacientes o realizar una determinada prueba diagnóstica.

Esto parece sencillo, pero en la práctica clínica existen una gran cantidad de variables que pueden o no estar relacionadas con el resultado final haciendo mucho más complejo el aprendizaje automático del programa. Es por ello necesario reducir la dimensionalidad de todas ellas y mantener solo las más importantes, obteniendo así una menor cantidad de variables necesarias para predecir el resultado final.

Aquí entran en juego diferentes métodos para realizar dicha reducción. En el proyecto se decidió realizar el conocido como “Locally Linear Embedding (LLE)” por grupos de “clusterización” o lo que es lo mismo, agrupamiento.

Para empezar el “clustering” consiste en una agrupación automática de los datos. El programa detectaría los grupos de pacientes que presentan unas variables en común (entra las que pueden estar la edad, sexo, gravedad inicial, estadio final...) y los agrupa

creando así un espacio más reducido. Además, intenta reducir la dimensionalidad (es decir el número de variables) seleccionando aquellas que predicen con mayor exactitud el estadio final y optimizando el programa al no tener tantas variables distractoras que no tengan relevancia o afecten muy poco al resultado final. En nuestro caso, algunas de las posibles variables que en un principio se pensaron que podían tener un mayor peso, como el tiempo hasta la administración del plasma, fueron eliminadas al no objetivarse diferencias entre ambos grupos y el programa considerarlo una variable distractora.

En resumen, este algoritmo analiza los datos existentes para crear una herramienta de “Inteligencia Artificial” capaz de predecir la respuesta al tratamiento de posibles nuevos pacientes que por el momento alcanza una tasa de éxito de más del 70% de los casos analizados. En un futuro, con toda la información que pueden analizar estos programas, es posible, que se puedan crear algoritmos de decisión mucho más precisos basándose en toda la información recopilada durante años en todos los hospitales del mundo, con el fin de obtener los resultados más óptimos. Aunque, por el momento, todo esto se encuentra en fases precoces de investigación y desarrollo.

DISCUSIÓN

Actualmente no existe un tratamiento específico frente al COVID-19 tan solo tenemos herramientas que permiten reducir la mortalidad. El plasma hiperinmune ha sido utilizado en numerosas infecciones virales con resultados prometedores, algunas de estas han sido las causadas por H1N1, MERS-CoV, SARS-CoV-1 entre otras (13,14,15,16). Es por todo ello que la OMS aprobó su uso en pacientes infectados por SARS-CoV-2. Actualmente hay numerosos ensayos clínicos en curso que están evaluando la seguridad y efectividad del plasma convaleciente.

Con respecto al primer aspecto, hemos comprobado que el plasma es un tratamiento seguro. La incidencia de reacciones adversas es muy reducida (<2% con imputabilidad alta), así como las que son consideradas como graves, menos del 1% en el total de 184 pacientes. Estos datos reproducen los obtenidos en otros estudios ya realizados sobre la seguridad de este tratamiento para otras enfermedades virales como el SARS-CoV-1, MERS-CoV o H1N1 (16)(17).

En lo que respecta a su uso en pacientes infectados por SARS-CoV-2, un estudio realizado en EEUU con un total de 20.000 pacientes contabilizó 78 reacciones adversas severas (36 TACO, 21 TRALI y 21 reacciones alérgicas severas) lo cual supone <1% del total. Aparecieron también 113 eventos tromboembólicos o trombóticos y 677 eventos cardiacos, a pesar de ello se demostró que 75 de los eventos trombóticos y 597 de los eventos cardiacos no tuvieron relación directa con la transfusión del plasma convaleciente (18).

Existe también una posibilidad teórica de que el plasma convaleciente pueda producir en pacientes que han padecido una infección previa por otras variantes del coronavirus un agravamiento de los síntomas dependiente de anticuerpos, no obstante, no se ha observado todavía esta reacción.

En general la mayoría de los efectos adversos notificados fueron leves como reacciones locales a la infusión de plasma. Tanto en este estudio como otros muchos estudios concluyen que el plasma convaleciente es una herramienta terapéutica segura (18,20–23).

Una de las limitaciones de nuestro estudio ha sido el carecer de un grupo control el cual no recibiera plasma convaleciente para poder comparar la evolución de ambos e intentar inferir en la existencia o no de diferencias significativas en las distintas variables estudiadas. Una de ellas y la que más importancia tiene es si realmente el plasma puede interferir en el curso de la enfermedad y llegar a producir un beneficio en términos de reducción de mortalidad.

Algunas de las revisiones sistemáticas más recientes como la publicada por Klassen (24), en la cual se incluyeron 38 estudios de los cuales 5 fueron ensayos clínicos aleatorizados, 13 estudios de casos y controles y 20 series de casos, ha demostrado una reducción del 42% en la mortalidad de los pacientes que recibieron plasma convaleciente frente a los que recibieron tratamiento estándar (20% de mortalidad frente a 28%; OR: 0.58, 95% CI: 0.47, 0.71, $P < 0.001$, $I^2 = 53\%$) (24). La publicada por Barreira (25) en abril de este año, también encontraron un RR 0.71, $p = 0.005$, 95% intervalo de confianza [0.57-0.90] para el grupo de pacientes que recibieron plasma convaleciente. Otras revisiones publicadas por Wenjing L, o Vegivinti (26) (27) también demostraron una reducción significativa en la mortalidad. Cabe destacar que la reducción en la mortalidad es mayor en los pacientes con una infección severa por COVID-19 (es decir, estadios de gravedad 5 o inferiores) que los pacientes que se encuentran en estado crítico (estadio 6 o mayor).

En cambio, otros estudios solo han reportado cierta reducción de la mortalidad pero sin diferencias significativas entre los dos grupos de estudio (21) (28). Entre ellas se encuentra la revisión sistemática más amplia publicada en la librería Cochrane que en su última actualización destacaba una posible reducción en el riesgo de muerte (HR 0.64, 95% CI 0.33 to 1.25) pero con una evidencia de certeza baja. Recientemente, el ensayo RECOVERY, el ensayo clínico aleatorizado más grande hasta la fecha sobre plasma hiperinmune en el cual más de 11.400 personas fueron admitidas en el estudio, ha demostrado que el plasma hiperinmune no reduce la mortalidad a los 28 días en comparación con el grupo control que recibía cuidados estándar: plasma convaleciente 1398 (24%) vs. cuidados estándares 1408 (24%) RR:1.00 (0.93-1.07) $p=0.93$ (29). Tan solo demuestran reducción en la mortalidad en un subgrupo conformado por pacientes inmunodeprimidos y en aquellos en los que hay un riesgo elevado de progresión de la enfermedad.

En resumen, en lo que respecta a mortalidad, la mayoría de los ensayos clínicos aleatorizados no han demostrado una reducción de ella, incluso tampoco en otras enfermedades virales como la causada por el virus influenza (29). En cambio, los estudios observacionales sí que parecen reportar cierta reducción en la mortalidad.

Otro aspecto a tener en cuenta en la respuesta al tratamiento son los días entre el inicio de los síntomas y la transfusión. Como ya hemos comentado en la introducción, esto se basa en el principio temporal que ya se ha visto a lo largo de la historia que, a mayor precocidad de su uso, mejores resultados se obtenían. En nuestro caso, no hemos logrado encontrar diferencias entre el grupo de pacientes a los cuales se les administró en los primeros 7 días frente a los que se les administró más tarde. Ambos presentan tasas de mortalidad parecidas.

A pesar de ello, otros estudios como el de Barreira et al. además de encontrar una reducción en la mortalidad también describió en un subanálisis por tiempo hasta administración una mejor respuesta en aquellos pacientes que recibieron el plasma en la primera semana de hospitalización [RR = 0.71, p = 0.03, 95%CI [0.53-0.96]] (25). Duan et al. también muestran mejores resultados en los pacientes que recibieron el plasma antes de los 14 días desde el inicio de la enfermedad, aunque el ensayo se realizó con una muestra reducida de pacientes (30).

Por el contrario, otros estudios entre los cuales se encuentra el ensayo "RECOVERY", no mostraron diferencias significativas para los pacientes que fueron tratados en los primeros 7 días de la infección (29).

En nuestro estudio se administró de media 455.15 ± 8.36 ml de plasma convaleciente a los pacientes. En otros estudios realizados, estos valores rondan entre los 200 ml y los 600 ml en una o hasta tres transfusiones diferentes (31–33), aunque existen excepciones en las cuales se han llegado a dosis de 2400 ml en hasta 8 transfusiones (34). En general, a pesar de la heterogeneidad de los criterios de cada estudio, de media se administran dos bolsas con una equivalencia de 400-500 ml de plasma convaleciente.

Otras limitaciones que hemos tenido en este estudio han sido, entre otras, la imposibilidad de obtener los datos sobre los títulos de anticuerpos que presentaban las bolsas de plasma hiperinmune. Como ya se ha comentado en la introducción, otro de

los principios básicos del plasma convaleciente es el cuantitativo y es posible que la administración de plasma con diferentes títulos de anticuerpos pudiera haber afectado a la evolución de los pacientes.

Este aspecto ha sido estudiado en diversos trabajos; un ensayo clínico aleatorizado realizado por Romina Libster, M.D et al, obtuvieron 135 plasmas con titulaciones superiores a 1:1000 y estos fueron administrados a pacientes infectados que había presentado síntomas hacia menos de 72 horas y comparando con el grupo control, se redujo en total un 48% el riesgo de progresión a una enfermedad respiratoria severa. Además, se observó una relación dosis respuesta, ya que la reducción de riesgo de evolucionar hacia una afectación respiratoria severa cuando se había utilizado un plasma con títulos de 1:3200 o superiores fue del 73% (35).

Joyner et al. en su ensayo separaron a los pacientes que recibieron plasma convaleciente en tres subgrupos según los títulos de este (bajo, intermedio y alto). Para considerarse alto, la concentración tenía que ser de $\geq 1:2560$, mientras que títulos bajos eran de $\leq 1:160$. Concluyeron que los pacientes que se encontraban en el subgrupo de titulación alta tenían un riesgo relativo de muerte a los 30 días menor que los de titulación baja (RR 0.75; 95% CI, 0.61 to 0.93). A pesar de estos resultados, solo se beneficiaron aquellos pacientes que no recibían soporte respiratorio avanzado (36).

Por el contrario, el ensayo "RECOVERY" utilizó plasmas convalecientes con títulos altos de anticuerpos y no encontraron diferencias significativas entre estos y el grupo control (29).

Por último, hay otras cuestiones que han sido valoradas también en estos estudios como la negativización de la carga viral, la mejoría clínica tras la administración del plasma y la reducción en el tiempo de hospitalización. Dado que no teníamos un grupo control fue imposible realizar esta comparación, pero se ha querido realizar una revisión sobre ellos dada su potencial importancia en el tratamiento.

El plasma convaleciente ha demostrado que, tras la infusión de este, reduce significativamente los niveles de carga viral de los pacientes (22,23,26,32,37). El tiempo hasta negativizarse la PCR de estos no está tan claro, aunque algunas revisiones

sistemáticas puntualizan que incluso a las 72 horas post-infusión la mayoría de sus pacientes dieron resultados negativos(26). En su estudio Li et al. mostró que el 87.2% de las personas que pertenecían al grupo del plasma convaleciente presentaban una negativización para los ácidos nucleicos del virus 72 horas post-transfusión, frente al grupo control que solo habían negativizado un 37.5% (38).

Además de la reducción de la carga viral también se observaba mejoría en otros parámetros analíticos como los valores de proteína C reactiva, interleukina-6 o procalcitonina (23,32).

Con respecto a la mejoría clínica, algunas revisiones han sugerido que el plasma convaleciente podría producir una mejoría clínica en los pacientes ingresados y a los 28 días tras la infusión (20,27,32) pero no en pacientes críticos, es decir, parece que el plasma convaleciente tiene mejores resultados en aquellos que presentan una infección severa pero que no es crítica como ya se había comentado con anterioridad.

En otras revisiones y en el ensayo "RECOVERY" no se han encontrado diferencias significativas en los análisis estadísticos (21,37).

Por último, no son muchos los estudios que valoran si existe algún cambio en la estancia hospitalaria en los pacientes que recibieron plasma convaleciente en comparación con el grupo control, pero en general, no se han encontrado diferencias significativas entre ambos (27,39). El estudio "RECOVERY" remarcó que es posible que en aquellos pacientes seronegativos antes de la transfusión del plasma podrían tener una probabilidad menor de requerir ventilación mecánica invasiva, así como una reducción en el tiempo hasta el alta hospitalaria (29).

Actualmente son numerosos los ensayos clínicos que se están realizando para valorar la eficacia y la seguridad del plasma convaleciente, estos estudios aportarán más datos que podrán complementar los ya existentes. A día de hoy, el plasma es considerado como una herramienta terapéutica segura dada las pocas reacciones adversas que se notifican, en cambio, la eficacia de este a la hora de reducir la mortalidad no está tan clara, si bien es cierto que determinados grupos de pacientes como son los inmunodeprimidos presentan un claro beneficio.

También queda patente la necesidad de homogeneizar los protocolos de indicación de plasma recogiendo las variables que más importancia pueden tener a la hora de inferir en el curso de la enfermedad como pueden ser los días hasta la administración o los títulos de anticuerpos. En general se ha observado que es preferible realizar esta transfusión en la primera semana tras el inicio de los síntomas y que el plasma convaleciente presente un título de anticuerpos elevado.

CONCLUSIONES

- Podemos decir que el plasma convaleciente es una herramienta terapéutica segura basándonos en la baja incidencia de reacciones adversas que han ocurrido tanto en nuestro estudio como en otros muchos que han sido realizados en todo el mundo.
- La eficacia del plasma convaleciente para reducir la mortalidad todavía no es clara. Aunque son numerosos los estudios que muestran ciertos beneficios en la población general, estudios metodológicamente muy sólidos (ensayos clínicos aleatorizados) no encuentran beneficio clínicamente relevante.
- Los pacientes a los que el plasma más probablemente aporte beneficio clínico son los pacientes con enfermedad leve pero alto riesgo de progresión y los inmunodeprimidos.
- Cabe destacar que el plasma convaleciente puede jugar un papel muy importante en futuras pandemias ya sea como tratamiento de primera línea o terapia adyuvante, dado que es un componente de fácil obtención en momentos críticos en los cuales no existe ningún tratamiento eficaz. No obstante, es evidente la necesidad de continuar investigando sobre este tratamiento con el fin de valorar su eficacia real y cuáles serían las indicaciones más apropiadas para su administración.

BIBLIOGRAFÍA

1. Weekly epidemiological update - 23 February 2021 [Internet]. [cited 2021 Mar 1]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---23-february-2021>
2. Memish ZA, Perlman S, Van Kerkhove MD, Zumla A. Middle East respiratory syndrome [Internet]. Vol. 395, The Lancet. Lancet Publishing Group; 2020 [cited 2021 Mar 2]. p. 1063–77. Available from: </pmc/articles/PMC7155742/>
3. OMS | Tasa de letalidad por la infección de la COVID-19 calculada a partir de los datos de seroprevalencia. WHO [Internet]. 2021 [cited 2021 Mar 2]; Available from: <http://www.who.int/bulletin/volumes/99/1/20-265892-ab/es/>
4. Teixeira TA, Bernardes FS, Oliveira YC, Hsieh MK, Esteves SC, Duarte-Neto AN, et al. SARS-CoV-2 and Multi-Organ damage - What men's health specialists should know about the COVID-19 pathophysiology. *Int Braz J Urol* [Internet]. 2021;47(3):637–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33621014>
5. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (CoVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application. *Ann Intern Med* [Internet]. 2020 May 5 [cited 2021 Mar 1];172(9):577–82. Available from: <https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/M20-0504>
6. Gil R, Bitar P, Deza C, Dreyse J, Florenzano M, Ibarra C, et al. Cuadro Clínico Del Covid-19. *Rev Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 2021;32(1):20–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2020.11.004>
7. Caramelo F, Ferreira N, Oliveiros B. Estimation of risk factors for COVID-19 mortality - preliminary results [Internet]. medRxiv. medRxiv; 2020 [cited 2021 Mar 1]. p. 2020.02.24.20027268. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.02.24.20027268>
8. Alves A, Quispe A, Ávila A, Valdivia A, Chino J, Vera O. Breve historia y fisiopatología del COVID-19. *Guia Diagnostico y Trat COVID-19 en Unidades Ter Intensiva para Boliv* [Internet]. 2020;61(1):77–86. Available from: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?pid=S1652-67762020000100011&script=sci_arttext
9. World Health Organization (WHO). Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). WHO-China Jt Mission Coronavirus Dis 2019 [Internet]. 2020;2019(February):16–24. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
10. Izquierdo-Dominguez A, Rojas-Lechuga MJ, Mullol J, Alobid I. Olfactory dysfunction in the covid-19 outbreak. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;30(5):317–26.

11. WHO. COVID-19 Clinical management : Living guidance. World Heal Organ. 2021;(January).
12. Casadevall A, Pirofski L, Joyner MJ. The Principles of Antibody Therapy for Infectious Diseases with Relevance for COVID-19. Garsin DA, editor. MBio [Internet]. 2021 Mar 2 [cited 2021 Mar 9];12(2). Available from: <https://mbio.asm.org/content/12/2/e03372-20>
13. Luke TC, Kilbane EM, Jackson JL, Hoffman SL. Meta-Analysis: Convalescent Blood Products for Spanish Influenza Pneumonia: A Future H5N1 Treatment? Ann Intern Med [Internet]. 2006 Oct 17 [cited 2021 Mar 4];145(8):599. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-145-8-200610170-00139>
14. Soo YOY, Cheng Y, Wong R, Hui DS, Lee CK, Tsang KKS, et al. Retrospective comparison of convalescent plasma with continuing high-dose methylprednisolone treatment in SARS patients. Clin Microbiol Infect [Internet]. 2004 [cited 2021 Mar 2];10(7):676–8. Available from: </pmc/articles/PMC7129386/>
15. WHO. Use of Convalescent Whole Blood or Plasma Collected from Patients Recovered from Ebola Virus Disease for Transfusion, as an Empirical Treatment during Outbreaks Interim Guidance for National Health Authorities and Blood Transfusion Services Use of Convalescent Whole Blood or Plasma Collected from Patients Recovered from Ebola Virus Disease for Transfusion, as an Empirical Treatment during Outbreaks. 2014.
16. Hung IFN, To KKW, 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 [Internet]. 2011 Feb 15 [cited 2021 Mar 2];52(4):447–56. Available from: </pmc/articles/PMC7531589/>
17. 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 [Internet]. 2005 Jan [cited 2021 Mar 4];24(1):44–6. Available from: </pmc/articles/PMC7088355/>
18. Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, Kunze KL, Johnson PW, Lesser ER, et al. Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients. Mayo Clin Proc [Internet]. 2020 [cited 2021 Mar 4];95:1888–97. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.06.028>
19. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw FM, Lim WS, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: A systematic review and exploratory meta-analysis. J Infect Dis. 2015 Jan 1;211(1):80–90.
20. Sarkar S, Soni KD, Khanna P. Convalescent plasma is a clutch at straws in COVID-19 management! A systematic review and meta-analysis. J Med Virol [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2021 Mar 4];93(2):1111–8. Available from:

/pmc/articles/PMC7436491/?report=abstract

21. Wang Y, Huo P, Dai R, Lv X, Yuan S, Zhang Y, et al. Convalescent plasma may be a possible treatment for COVID-19: A systematic review. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2021;91(November 2020):107262. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107262>
22. Sun M, Xu Y, He H, Zhang L, Wang X, Qiu Q, et al. A potentially effective treatment for COVID-19: A systematic review and meta-analysis of convalescent plasma therapy in treating severe infectious disease [Internet]. Vol. 98, *International Journal of Infectious Diseases*. Elsevier B.V.; 2020 [cited 2021 Mar 4]. p. 334–46. Available from: /pmc/articles/PMC7334933/
23. Bulut O, Kilic G, Netea MG, Netea MG. Convalescent Plasma Therapy on Patients with Severe or Life-Threatening COVID-19: A Metadata Analysis. *Ann Med* [Internet]. 2020;0(0):1–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/07853890.2020.1840620>
24. Klassen SA, Senefeld JW, Johnson PW, Carter RE, Wiggins CC, Shoham S, et al. The Effect of Convalescent Plasma Therapy on COVID-19 Patient Mortality: Systematic Review and Meta-analysis. [cited 2021 Mar 10]; Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.07.29.20162917>
25. Barreira DF, Lourenço RA, Calisto R, Moreira-Gonçalves D, Santos LL, Videira PA. Assessment of the Safety and Therapeutic Benefits of Convalescent Plasma in COVID-19 Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med* [Internet]. 2021 Apr 6 [cited 2021 May 3];8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33889590/>
26. Wenjing L, Yuanzheng F, Li JY, Tang L V., Yu H. Safety and efficacy of convalescent plasma therapy in severely and critically ill patients with COVID-19: A systematic review with meta-analysis. *Aging (Albany NY)* [Internet]. 2021 Jan 15 [cited 2021 Mar 3];13(1):1498–509. Available from: /pmc/articles/PMC7835046/
27. Vegivinti CTR, Pederson JM, Saravu K, Gupta N, Evanson KW, Kamrowski S, et al. Efficacy of convalescent plasma therapy for COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Apher* [Internet]. 2021 Feb 5 [cited 2021 Mar 4];jca.21881. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jca.21881>
28. Piechotta V, Kl C, Sj V, Doree C, Monsef I, Em W, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;(7):1–293.
29. Horby PW, Campbell M, Staplin N, Spata E, Emberson J, Pessoa-Amorim G, et al. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv* [Internet]. 2021; Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.11.21249258v1>
30. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet].

- 2020 Apr 28 [cited 2021 Mar 12];117(17):9490–6. Available from: [/pmc/articles/PMC7196837/](#)
31. Wang Y, Huo P, Dai R, Lv X, Yuan S, Zhang Y, et al. Convalescent plasma may be a possible treatment for COVID-19: A systematic review [Internet]. Vol. 91, *International Immunopharmacology*. Elsevier B.V.; 2021 [cited 2021 Mar 3]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33338863/>
 32. Bakhtawar N, Usman M, Khan MMU. Convalescent Plasma Therapy and Its Effects On COVID-19 Patient Outcomes: A Systematic Review of Current Literature. *Cureus* [Internet]. 2020 Aug 3 [cited 2021 Mar 4];12(8). Available from: [/pmc/articles/PMC7465934/](#)
 33. Fabricius MM, Dandachi D. COVID-19 Convalescent Plasma: from donation to treatment - A Systematic Review & Single Center Experience. *Mo Med* [Internet]. 2021 [cited 2021 Mar 3];118(1):74–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33551490>
 34. Zhang B, Liu S, Tan T, Huang W, Dong Y, Chen L, et al. Treatment With Convalescent Plasma for Critically Ill Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *Chest* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Mar 22];158(1):e9–13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.039>
 35. Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, Coviello S, Bianchi A, Braem V, et al. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Jan 6 [cited 2021 Mar 12]; Available from: [/pmc/articles/PMC7793608/](#)
 36. Joyner MJ, Carter RE, Senefeld JW, Klassen SA, Mills JR, Johnson PW, et al. Convalescent Plasma Antibody Levels and the Risk of Death from Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;1015–27.
 37. Piechotta V, Kl C, Sj V, Doree C, Monsef I, Em W, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;(7):1–293.
 38. 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 - J Am Med Assoc*. 2020 Aug 4;324(5):460–70.
 39. Shao S, Wang Y, Kang H, Tong Z. Effect of convalescent blood products for patients with severe acute respiratory infections of viral etiology: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 Mar 19];102:397–411. Available from: [/pmc/articles/PMC7836759/](#)

ANEXOS

Anexo I. Consentimiento para donación de plasma convaleciente



La donación de plasma mediante un proceso de aféresis es una práctica habitual y sencilla.

En su caso este tipo de donación resulta de especial importancia dado que se ha recuperado de la infección por SARS-CoV-2 y su plasma puede tener anticuerpos frente a dicho agente; este hecho permite que pueda ser administrado a determinados pacientes con esta infección para que se beneficien de su efecto contra el virus.

En la donación de sangre convencional se dona sangre total, tal como sale de la vena del donante. En la donación de plasma por aféresis, la sangre del donante es separada en sus distintos componentes (glóbulos rojos, plasma y plaquetas) por un equipo automático – separador celular-, de tal manera que se dona exclusivamente plasma y se devuelve al donante el resto. Esta forma de donación permite obtener mayor volumen de plasma que el que se obtiene en una donación de sangre total convencional, con beneficio, por tanto, para los potenciales pacientes receptores de este componente.

Este procedimiento es realizado por un equipo automático que está conectado en circuito cerrado con la vena del donante. El proceso es seguro pero lógicamente requiere un poco más de tiempo (unos 40 minutos de media) que una donación de sangre total convencional y, al igual que en ésta, pueden ocurrir una serie de inconvenientes de intensidad generalmente leve y que son poco frecuentes (< 5 % de donaciones): mareos, hematoma en el lugar de punción, hipotensión transitoria, reacciones alérgicas, vómitos, sensación de frialdad, hormigueos, incluso pérdida momentánea del conocimiento.

En muy escasas ocasiones, debido a incidencias técnicas del proceso, pueden aparecer problemas en el sistema automático de recolección de plasma que invaliden el componente sanguíneo ya extraído sin posibilidad de devolver al donante parte del mismo. De todos estos aspectos se le informará llegado el momento.



Yo, D / D^a de años de edad y

D.N.I número:..... confirmo con mi firma los siguientes puntos:

1. He leído la hoja de información y he sido informado de las características básicas del procedimiento de aféresis para obtener plasma.
2. Entiendo que se van a realizar análisis de sangre para descartar enfermedades transmisibles: En concreto los virus del VIH/SIDA, hepatitis B, hepatitis C y sífilis, además de otras que en su caso fueran necesarias para la seguridad del receptor.
3. Entiendo que el producto de esta donación de plasma se utilizará para transfundir a un paciente enfermo COVID-19, aunque ocasionalmente también podría utilizarse para transfundir a otros pacientes que pudieran beneficiarse de su uso o para realizar investigaciones que el Banco de Sangre y Tejidos de Aragón considere necesarias.
4. Conozco y he podido preguntar sobre los posibles riesgos asociados al procedimiento de plasmaféresis.
5. He sido informado sobre el tratamiento de mis datos personales y consiento el tratamiento de los mismos conforme a las finalidades indicadas en el presente documento.
6. He sido informado de la posibilidad de revocar este consentimiento en cualquier momento, aceptando firmar la revocación si esto llegara a suceder.

En consecuencia:

Consiento al Banco de Sangre y Tejidos de Aragón a la extracción de muestras y a la realización del procedimiento de plasmaféresis para plasma convaleciente COVID-19, con la finalidad de realizar ensayos clínicos u otros estudios sobre la eficacia de su uso terapéutico para tratar a los pacientes infectados por el virus SARS-CoV-2

Sí doy mi consentimiento:
No doy mi consentimiento:

Firma del donante:

Fecha: _____

Firma e identificación del médico/investigador que proporciona la información:

Fdo: _____

Anexo II. Documento de consentimiento informado para el receptor de plasma hiperinmune

 <p>HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO "LOZANO BLESAS"</p> <p>Avda. San Juan Bosco, 15 50009-ZARAGOZA</p>	<p>1^{er} Apellido: _____</p> <p>2^o Apellido: _____</p> <p>Nombre _____ n^o Historia <input type="text"/></p> <p>Fecha _____ Cama: _____ Servicio _____</p>	AUTORIZACIÓN DE TÉCNICAS DE RIESGO
AUTORIZACIÓN TÉCNICAS DE RIESGO		
TRANSFUSIÓN DE PLASMA HIPERINMUNE EN PACIENTES CON COVID-19		
Finalidad		
<p>La transfusión de plasma pretende aportar al paciente grave, o potencialmente grave por la infección por coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19), anticuerpos frente al virus, que pudieran ayudarle a combatir la infección, procedentes de donantes sanos ya recuperados y con anticuerpos demostrados frente a este virus. La evidencia derivada del uso de plasma hiperinmune en pacientes con Covid-19, aunque sin certeza, sugiere que este tratamiento es seguro y que puede contribuir a una mejor evolución de la enfermedad.</p>		
Descripción del proceso		
<ul style="list-style-type: none"> • Antes de toda transfusión, el médico responsable del enfermo habrá valorado el riesgo y los beneficios de dicho tratamiento. • Con la finalidad de prevenir posibles infecciones a través de una transfusión, la sangre y sus componentes se obtienen de donantes voluntarios y altruistas. <ul style="list-style-type: none"> - Los donantes responden a un cuestionario sobre su estado de salud y son sometidos a una exploración médica antes de donar. - Además, en todos los componentes sanguíneos obtenidos se efectúan análisis para descartar la existencia de enfermedades que se contagian por la sangre. - En el caso del plasma hiperinmune, los donantes son pacientes de Covid-19 ya recuperados, sin evidencia de infección activa y en quienes se ha confirmado la presencia de anticuerpos frente al virus. - Finalmente, antes de la transfusión se comprueba que el derivado sanguíneo sea compatible con la sangre del enfermo. • El plasma se administrará a través de una vena o un catéter venoso. 		
Efectos secundarios		
<ul style="list-style-type: none"> • A pesar de todas las precauciones mencionadas, toda transfusión comporta un mínimo riesgo (inferior a 1 por cada 60.000 transfusiones) de contraer: virus de la hepatitis C, virus de la hepatitis B, virus de la inmunodeficiencia humana (SIDA) y otros virus aún menos frecuentes. Ello es debido a que existe una primera fase de la enfermedad infecciosa, llamada periodo ventana, durante la cual existen agentes infecciosos en la sangre que no son detectables y por tanto pueden transmitir la enfermedad. • Reacciones transfusionales leves, relativamente frecuentes y fácilmente tratables (fiebre, escalofríos, etc.) • Reacciones transfusionales graves, infrecuentes pero que suponen un gran riesgo para el paciente (hemólisis –destrucción de los glóbulos rojos-, edema de pulmón, anafilaxia –reacción alérgica grave-, etc.) 		
Alternativas terapéuticas		
<p>En este momento se desconoce con certeza cuál es el tratamiento más eficaz para la infección por SARS-CoV-2 (Covid-19). Con la evidencia disponible un grupo de profesionales de este hospital ha protocolizado el tratamiento de esta infección de acuerdo con las recomendaciones nacionales e internacionales. Este tratamiento no es incompatible con el uso de plasma hiperinmune y se le puede administrar independientemente de que acepte recibir plasma hiperinmune, un procedimiento que está contemplado por el Ministerio de Sanidad y que su médico cree que puede ser beneficioso para Vd. siendo el riesgo de efectos adversos muy bajo.</p>		
<p>Riesgos derivados de la situación particular de cada paciente (cumplimentar si procede):.....</p> <p>.....</p>		
<i>CI-665. Transfusión de Plasma Hiperinmune</i>	<i>Fecha de Elaboración 26/05/2020-</i>	<i>Página: 1 de 2</i>

Uso futuro de datos.

Al no existir evidencia científica definitiva de la eficacia del plasma hiperinmune se registrarán los datos clínicos, con el propósito de verificar la calidad y seguridad del proceso.

Le garantizamos que todos sus datos se tratarán con absoluta confidencialidad por parte del personal que le atiende y los servicios del Hospital y se integrarán en su historia clínica con el fin de facilitar la asistencia sanitaria, respetando en todo caso la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE (Reglamento General de Protección de Datos) y demás normativa legal que resulte de aplicación.

CONSENTIMIENTO

D. / D^a. manifiesta que ha recibido información suficiente y en términos comprensibles para tomar la decisión, de acuerdo con su propia y libre voluntad y **presta su consentimiento y autorización** a la práctica del procedimiento o intervención reseñada.

Nombre, apellidos y nº colegiado del médico que informa:

.....

En Zaragoza adede

Firma del Médico

Firma del paciente o representante legal
En caso de incapacidad del paciente (razonar la incapacidad)

DENEGACIÓN DE CONSENTIMIENTO

D. / D^a. decido no dar mi consentimiento para que se efectúe el procedimiento o la intervención reseñada. Me han sido explicadas, entiendo y asumo las repercusiones que esta decisión pudiera ocasionar sobre la evolución del proceso.

En Zaragoza a..... dede

Firma del paciente o representante legal
En caso de incapacidad del paciente (razonar la incapacidad)

REVOCACIÓN

D. / D^a., retiro mi consentimiento prestado anteriormente, sin que sea necesario aducir justificación alguna.

En Zaragoza a..... dede

Firma del paciente o representante legal
En caso de incapacidad del paciente (razonar la incapacidad)

Anexo III. Escala simplificada de la progresión de la enfermedad COVID-19 según la OMS.

Escala de progresión. OMS	Descripción	Puntuación
No infectado	No infectado; no detección RNA viral	0
Ambulatorio	Asintomático; detección RNA viral	1
Ambulatorio	Sintomático; detección RNA viral	2
Hospitalizado. Enfermedad leve	Hospitalizado sin oxígeno	3
Hospitalizado. Enfermedad leve	Hospitalizado con oxígeno con mascarilla o gafas nasales	4
Hospitalizado. Enfermedad moderada – grave	Hospitalizado con oxígeno por NIV o flujo alto	5
Hospitalizado. Enfermedad grave	Hospitalizado. Intubado o ventilación mecánica ($pO_2/FiO_2 > 150$)	6
Hospitalizado. Enfermedad grave	Hospitalizado. Ventilación mecánica ($pO_2/FiO_2 < 150$) o necesidad de vasopresores	7
Fallecido	Fallecido	8