

Uso de plasma de convalecientes de COVID-19 en pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2 de moderada gravedad en la Región de Los Ríos, Chile

VIVIANNE TORRES^{1,2}, FELIPE OLIVARES^{1,2},
CATHERINE FERNÁNDEZ⁴, MARIO CALVO^{2,3},
CLAUDIO ORELLANA⁴, MARITZA NAVARRETE^{2,5},
BLAZ LESINA^{1,2}, MÓNICA FUENTES^{1,2}, EILEEN BLACKBURN⁶,
GERARDO VELÁSQUEZ³, ALEJANDRA VERA⁶, ALEJANDRO
ROJAS-FERNÁNDEZ^{2,7}, JOHANNA HIMELREICHS^{2,7}

Assessing Convalescent Plasma Efficacy in Moderate COVID-19 Hospitalizations: A Bicentric Retrospective Study

Introduction: COVID-19 claimed millions of lives, mainly in the pre-vaccine era. Preliminary studies showed promising efficacy of convalescent plasma against SARS-CoV-2 (CP). **Objective:** To evaluate the efficacy of CP in patients hospitalized for COVID-19 with moderate severity. **Methods:** Retrospective, bicentric study including adults hospitalized for moderate (non-critical) COVID-19 who required oxygen therapy. CP donated by survivors of mild cases (600 cc) were searched for IgG anti-SARS-CoV-2. Its impact on mortality, hospital stay (days), and need for mechanical ventilation (IMV) was evaluated. **Results:** Of the 119 patients included, 58% were men (median age 60 years), 88% had comorbidity, and 43% had a high-risk CALL score. Forty-three patients (36%) received CP, only 15 (12.6%) early (< 7 days). Twenty-two patients had to be transferred to the intensive care unit; 18 received IMV, and 15 died (12.6%). The use of CP was not associated with changes in mortality ($p = 0.16$), need for IMV ($p = 0.79$), or hospital stay ($p = 0.24$). Its early administration (< 7 days of symptoms) did not show a significant association either. The presence of heart disease and subsequently requiring IMV were independent factors of mortality. **Conclusions:** The use of CP in patients hospitalized for moderately severe COVID-19 was not associated with lower mortality, hospital stay, or the need for IMV.

(Rev Med Chile 2023; 151: 717-724)

Key words: COVID-19 Serotherapy; Serologic Test; Pneumonia; COVID-19.

RESUMEN

Introducción: COVID-19 cobró millones de vidas especialmente en la era pre-vacunas. Estudios preliminares mostraban eficacia promisoriosa del plasma de personas convalecientes anti SARS-CoV-2 (PPC). **Objetivo:** evaluar la eficacia del PPC en hospitalizados por COVID-19 de moderada gravedad. **Material y Métodos:** Estudio retrospectivo, bicéntrico, en adultos hospitalizados por COVID-19 moderado (no crítico) que requirieron oxigenoterapia. Al plasma donado por sobrevivientes de cuadros leves (600 cc) se les realizó búsqueda de IgG anti SARS-CoV-2. Se evaluó su impacto en mortalidad, estadía hospitala-

¹Servicio de Medicina, Hospital Base de Valdivia. Valdivia, Chile.

²Instituto de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile. Valdivia, Chile.

³Unidad de Infecciones Asociadas a la Atención de Salud, Clínica Alemana de Valdivia. Valdivia, Chile.

⁴Servicio Regional de Sangre y Medicina Transfusional Los Ríos, Hospital Base Valdivia. Valdivia, Chile.

⁵Laboratorio de Biología Molecular, Hospital Base de Valdivia. Valdivia, Chile.

⁶Servicio Laboratorio Clínico, Hospital Base de Valdivia. Valdivia, Chile.

⁷Centro Interdisciplinario de Estudios del Sistema Nervioso, Universidad Austral de Chile. Valdivia, Chile.

Financiamiento: FIC 20-10 "Tratamiento COVID-19 con Plasma Inmune". Fondo de Innovación para la Competitividad (FIC) del Gobierno Regional de Los Ríos y su Consejo Regional. Universidad Austral de Chile. No tuvieron influencia en el diseño, recolección, análisis ni interpretación de los datos. Tampoco en la revisión o aprobación del manuscrito.

Conflicto de intereses: No

Recibido el 7 de septiembre de 2022, aceptado el 30 de mayo de 2023.

Correspondencia a:
Dr. Felipe Olivares.
Infectólogo, Servicio de Medicina, Hospital Base de Valdivia.
Bueras 1003, Valdivia, Región de Los Ríos, Chile.
olivaresabara@hotmail.com

ria (días) y necesidad de ventilación mecánica (VMI). **Resultados:** De los 119 pacientes incluidos, 58% eran hombres (edad mediana 60 años), 88% poseía comorbilidad y 43% tenía "CALL score" de alto riesgo. 43 pacientes (36%) recibieron PPC, sólo 15 (12,6%) precozmente (< 7 días). 22 pacientes debieron trasladarse a unidad intensiva, 18 recibieron VMI y 15 fallecieron (12,6%). El uso de PPC no se asoció a cambios en la mortalidad ($p = 0,16$), necesidad de VMI ($p = 0,79$) ni en la estadía hospitalaria ($p = 0,24$). Su administración en forma precoz (< 7 días de síntomas) tampoco demostró asociación significativa. La presencia de cardiopatía y el requerir posteriormente VMI fueron factores independientes asociados a mortalidad. **Conclusiones:** El uso de PPC en pacientes hospitalizados por COVID-19 de moderada gravedad no se asoció a menor mortalidad, estadía hospitalaria ni necesidad de VMI.

Palabras clave: Sueroterapia para COVID-19; Pruebas Serológicas; Neumonía; COVID-19.

Se estima que el 2020 más de 83 millones de personas enfermaron de COVID-19, de las cuales cerca de 2 millones fallecieron¹. Datos regionales reportaron inicialmente 8,5% de mortalidad hospitalaria, altas tasas de ocupación (> 100%), estadías prolongadas (> 3 semanas), y una elevada necesidad de ventilación mecánica invasiva (VMI) (36% de los ingresados)². Este período se caracterizó por la ausencia de vacunas y de tratamientos de eficacia demostrada. En ese escenario catastrófico estudios preliminares reportaban una adecuada seguridad³ y una eficacia promisoriosa del plasma de personas convalecientes (PPC) de SARS-CoV-2, incluyendo un ensayo clínico aleatorizado^{4,5}. El 25 de marzo de 2020 fue aprobado el uso de PPC por la FDA, en parte también respaldado por experiencias previas de su uso para el tratamiento de brotes de coronavirus los años 2003 (SARS-CoV-1) y el 2012 (MERS-CoV), y en base a la capacidad de neutralización viral de los anticuerpos provenientes del plasma de personas sobrevivientes a la infección^{7,8}. El objetivo de este trabajo es dar a conocer la eficacia de un protocolo de PPC utilizado para el tratamiento de pacientes hospitalizados por COVID-19 de moderada gravedad en la Región de Los Ríos, Chile en la era pre-vacunas.

Materiales y Métodos

Diseño del estudio, criterios de inclusión y exclusión

Estudio de carácter retrospectivo realizado en el Hospital Base de Valdivia y Clínica Alemana de Valdivia, en la Región de los Ríos de Chile. Se in-

cluyeron pacientes adultos (> 18 años) de moderada gravedad que fueron hospitalizados entre marzo y noviembre de 2020 con síntomas sospechosos de COVID-19 y una prueba positiva de Reacción en Cadena de la Polimerasa en tiempo real (RCP-TR) para SARS-CoV-2. Se definió COVID-19 de moderada gravedad a aquellos pacientes que al momento del ingreso requirieron hospitalización en una unidad básica y oxigenoterapia, en ausencia de shock o disfunción orgánica diferente a la falla respiratoria esperable en este contexto. Se excluyeron aquellos pacientes que ingresaron con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (PaFi) < 200, quienes requirieron VMI durante las primeras 48 horas desde la admisión y aquellos cuyo ingreso se debió a otra causa diferente al COVID-19.

Procesamiento de las muestras de RCP-TR para SARS-CoV-2

Las muestras fueron obtenidas mediante hisopado nasofaríngeo en medio de transporte viral. Se realizó extracción automatizada de ácidos nucleicos a partir de 400 μl de muestra de hisopado nasofaríngeo, con MagMax Viral/Pathogen Nucleic Acid Isolation Kit en equipo Kingfisher Flex™ (Thermo Fisher Scientific), siguiendo las instrucciones del fabricante. El proceso de amplificación se realizó con kit TaqMan 2019-nCoV v1 (A47532 – Applied Biosystems) que detecta tres blancos de SARS-CoV-2 (gen ORF1ab, N, S) y el gen control RNase P Humana (RP). La amplificación fue realizada en Termociclador QuantStudio 5, según instrucciones del proveedor.

Obtención del PPC, almacenamiento y su administración

El PPC fue donado por sobrevivientes sanos de

cuadros leves de COVID-19 posterior a 28 días de superado el cuadro o 14 días en caso de estar asintomáticos con RCP-TR para SARS-CoV-2 negativa en sangre. Las donaciones se realizaron Servicio de Sangre y Medicina Transfusional del Hospital Base Valdivia y se rigieron por la regulación nacional sobre la obtención de componentes sanguíneos (Norma General Técnica N° 155/2013)⁸. Se prefirieron donantes hombres o mujeres nuligestas para reducir el riesgo de lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (LPART/TRALI). Se excluyeron donantes con historia de plasmaféresis o donación de hemoderivados en los últimos 7 días, o donantes de más de 25 litros de plasma en los 12 meses previos. Se obtuvieron 600 cc de plasma por cada donante y se les realizó inmunoanálisis para búsqueda de infecciones transmisibles (VIH, hepatitis B y C, HTLV 1 y 2, Chagas, sífilis, entre otras). A todas las muestras se les realizó alguna técnica para la medición de anticuerpos IgG anti SARS-CoV-2 según la disponibilidad en diferentes momentos de la epidemia: 1) Kit Vircell COVID-19 ensayo ELISA IgG (Vircell España SLU, Granada, España) que utiliza el antígeno recombinante SARS-CoV-2 de la glucoproteína espiga (proteína S) y Nucleocápside (proteína N); 2) Kit DiaSorin Liaison, SARS-CoV-2 S1/S2 IgG por CLIA mediante Autoanalizador Liaison XL (DiaSorin, Stillwater, OK, USA); 3) IgG ELISA “in house” realizado en la Universidad Austral de Chile (en proceso de validación); 4) Detección de anticuerpos neutralizantes contra el SARS-CoV-2 con técnica colorimétrica (AdipoGenR -Life Science). El almacenamiento fue realizado a -80°C en congelador exclusivo para plasmas hiperinmunes. La terapia era ofrecida por el mismo equipo de salud en ambos centros y estaba sujeta a su disponibilidad, decisión del médico tratante y la aceptación del paciente. Ésta consistió en 2 dosis de 300 cc de PPC, separado de 12 horas. Tanto donantes como receptores dieron autorización al procedimiento mediante firma de un consentimiento informado.

Caracterización clínica, variables y desenlaces

Las variables clínicas y epidemiológicas fueron obtenidas de los registros clínicos (ficha clínica impresa y electrónica). Se calculó el “CALL score” como predictor de progresión de la enfermedad (4-6 puntos: bajo riesgo; 7-9 puntos: riesgo intermedio; 10-13 puntos: alto riesgo)⁹. Se analizó como desenlace principal la muerte hospitalaria (variable dependiente) y como desenlaces secundarios la

estadía hospitalaria (días) y el requerimiento de VMI posterior a las 48 horas desde el ingreso. Las variables independientes analizadas fueron el uso de PPC (variable principal), su uso precoz (dentro de los 7 primeros días de síntomas), la edad, presencia de distintas comorbilidades, CALL score de alto riesgo (≥ 10 puntos), taquicardia (> 100 por minuto), taquipnea (> 30 por minuto), la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ al ingreso, el uso de corticoides y de dexametasona (6 mg al día durante 7-10 días).

Análisis estadístico

Para analizar variables categóricas se utilizaron la prueba de χ^2 y la prueba no paramétrica de Fisher cuando las frecuencias teóricas eran < 5 . Para el análisis entre variables categóricas y continuas se utilizó la prueba no paramétrica de Mann-Whitney. En todas las pruebas, se consideró un valor $p < 0,05$ como estadísticamente significativo. El análisis de los factores asociados a mortalidad, estadía hospitalaria y requerimiento de VMI fue realizado calculando los Odds Ratios (OR) e intervalos de confianza de 95%. Se realizó además un análisis multivariado usando regresión logística binaria cuando 2 o más variables se asociaban significativamente al mismo desenlace, obteniendo los OR ajustados (ORa). Los datos fueron analizados mediante el programa SPSS® versión 22.0. El protocolo respeta las normas éticas concordantes con la Declaración de Helsinki (2013) y fue aprobado por los Comités de Ética del Servicio de Salud Valdivia y del Hospital Base de Valdivia.

Resultados

Durante el período de estudio 119 pacientes fueron incluidos en el análisis. El 58% era de sexo masculino (70/119) y la edad mediana fue de 60 años (RIQ 49-71), destacando 39,5% mayor o igual a 65 años. La mayoría de los pacientes tenían alguna comorbilidad (88%), siendo la hipertensión arterial (47,9%), obesidad (35,3%) y diabetes mellitus (29,4%) las más frecuentes (Tabla 1). Cuatro mujeres cursaban un embarazo. Al ingreso más de un tercio de la cohorte presentaba fiebre (37,8%) y taquipnea (37,3%), mientras que casi la mitad tenía taquicardia (47,9%). Sólo 2 pacientes presentaron hipotensión sistólica transitoria. 49 pacientes (43%) presentaron categoría de alto riesgo según CALL score y la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ mediana fue de 307 (RIQ 271-382). Hubo 43 pacientes (36,1%) tratados con PPC, aunque sólo 15

Tabla 1. Características de pacientes hospitalizados por COVID-19 de moderada gravedad en 2 centros de referencia de la Región de los Ríos, 2020

Variable	
Características generales	
Edad (años), mediana (RIQ)	60 (49-71)
Edad \geq 65	47 (39,5%)
Hombres n (%)	70 (58,8%)
Comorbilidad / Condición n (%)	
Hipertensión arterial	57 (47,9%)
Diabetes Mellitus	35 (29,4%)
Obesidad	42 (35,3%)
Enfermedad renal crónica	16 (13,4%)
Cardiopatía	11 (9,2%)
Daño hepático crónico	3 (2,5%)
Enfermedad pulmonar crónica ⁺	15 (12,6%)
Neoplasia	3 (2,5%)
Inmunosupresión	5 (4,2%)
Embarazo	4 (3,4%)
Sin comorbilidad y edad < 65 años	(21,8%)
Condición clínica al ingreso n (%)	
Fiebre > 37,8°C	45 (37,8%)
Frecuencia cardíaca > 100 x min	57 (47,9%)
Frecuencia respiratoria > 30 x min	44 (37,3%)
Hipotensión sistólica < 90 mmHg	2 (1,7%)
CALL score \geq 10 (alto riesgo)	49 (43,4%)
Relación PaO ₂ /FIO ₂ , mediana (RIQ)	307 (271-382)
Estadía hospitalaria (días) mediana (RIQ)	10 (7-16)
Tratamientos y desenlaces n (%)	
Corticoides (cualquiera)	97 (81,5%)
Dexametasona	94 (79 %)
Plasma de personas convalecientes (PPC)	43 (36,1%)
PPC precoz (< 7 días de síntomas)	15 (12,6%)
Ingreso a UCI	22 (18,5%)
Ventilación mecánica invasiva	18 (15,1%)
Fallecidos	15 (12,6%)

+ asma, EPOC o enfermedad pulmonar intersticial; RIQ: rango intercuartil.

lo recibieron en forma precoz (12,6%).

Un total de 97 pacientes (81,5%) recibieron conjuntamente corticoides, siendo la dexametasona la más utilizada (94/97). La estadía hospitalaria mediana observada fue de 10 días (2-46 días; RIQ 7-16,8), período en el cual 22 pacientes (18,5%) debieron ingresar a unidad de cuidados intensivos y 18 fueron conectados a VMI. Se constataron 15 pacientes fallecidos en la serie (12,6%) (Tabla 1).

Desenlaces primarios y secundarios

No se observó asociación significativa entre el uso de PPC y la mortalidad hospitalaria ($p = 0,16$), necesidad posterior de VMI ($p = 0,79$) ni la estadía hospitalaria ($p = 0,24$). Su administración en forma precoz (< 7 días de iniciado los síntomas) tampoco demostró asociación con los desenlaces anteriormente mencionados ($p = 0,93$, $p = 1$ y $p = 0,94$, respectivamente). De los 43 PPC administrados, en sólo 14 (32,6%) se pudo garantizar adecuados títulos de anticuerpos IgG anti SARS-CoV-2. Hubo 2 pacientes que fueron receptores de PPC con bajos títulos de anticuerpos, sin observar mayor impacto en desenlaces clínicos (ambos sobrevivieron, ninguno requirió VMI y mejoraron rápidamente con una estadía hospitalaria bajo la mediana). En los 27 PPC restantes no se pudo cuantificar títulos de anticuerpos (62,8%). Por otra parte, el uso de corticoides y de dexametasona no demostraron tener impacto en la mortalidad ($p = 0,31$ y $p = 0,46$, respectivamente). El análisis univariado para la búsqueda de factores asociados a mortalidad reveló mayor riesgo de fallecer en aquellos pacientes que presentaban alguna comorbilidad (OR 1,15; IC 1,07-1,23, $p = 0,04$), cardiopatía (OR 8,17; IC 2,1-31,6, $p = 0,001$) o que requirieron VMI durante su estadía (OR 15,8; IC 4,59-54,64, $p < 0,01$), sin embargo sólo estas dos últimas variables demostraron ser factores independientes de mortalidad en el análisis multivariado (ORa 10,21; IC 1,96-53,1, $p = 0,006$ y ORa 18; IC 4,58-70,69, $p < 0,01$, respectivamente) (Tabla 3).

Respecto a reacciones adversas posiblemente atribuibles a la terapia con PPC, no se describieron episodios de hipotensión, reacciones alérgicas ni otras complicaciones asociadas a ésta.

Discusión

Tanto experiencias en SARS-CoV-1¹⁰, así como estudios preliminares en SARS-CoV-2^{4,5} reportaban impacto positivo en desenlaces clínicos asociados al uso de PPC en pacientes hospitalizados. Un estudio clínico aleatorizado de pequeño tamaño ($n = 223$) demostró una importante reducción de la mortalidad asociada a su uso (12,6% vs 24,6%), especialmente en aquellos tratados antes del 7° día de evolución⁵. De acuerdo a nuestros resultados el uso de PPC no se asoció a reducción de mortalidad, necesidad de VMI ni estadía hospitalaria, lo que dista de los estudios preliminares, pero que termina

Tabla 2. Comparación entre grupos tratados con y sin plasma convaleciente en pacientes hospitalizados por COVID-19 de moderada gravedad en 2 centros de referencia de la Región de los Ríos, 2020

Variable	Grupo con plasma (n = 43)	Grupo sin plasma (n = 76)	p
Edad mediana (años; RIQ)	55 (49-73)	60,5 (45-70)	0,86
Edad > 65 años n (%)	16 (37,2%)	31 (40,8%)	0,7
Cardiopatía n (%)	4 (9,3%)	7 (9,2%)	1
Enf. renal crónica n (%)	5 (11,6%)	11 (14,5%)	0,66
Hipertensión arterial	22 (51,2%)	35 (46,1%)	0,59
Diabetes mellitus 2	11 (25,6%)	24 (31,6%)	0,49
Obesidad	18 (41,9%)	24 (31,6%)	0,26
FR mediana (respiraciones x minuto; RIQ)	28 (26-32)	26 (23-31)	0,02 *
PaO ₂ /FiO ₂ mediana (RIQ)	307 (260-394)	310 (273-379)	0,62
Uso de dexametasona	37 (86%)	55 (75%)	0,16
VMI	6 (14%)	12 (15,8%)	0,79
Estadía hospitalaria (días), mediana (RIQ)	11 (8-16)	10 (6-16,5)	0,24
Fallecidos n (%)	3 (7%)	12 (15,8%)	0,25

*Estadísticamente significativo ($p < 0,05$) RIQ: rango intercuantil, FR: frecuencia respiratoria, VMI: ventilación mecánica invasiva.

siendo concordante con los múltiples estudios publicados posteriormente de gran tamaño y adecuada calidad metodológica¹¹⁻¹⁴. Uno de ellos fue la iniciativa global RECOVERY, ensayo clínico aleatorizado multicéntrico (de casi 6.000 pacientes por rama), la cual no reportó diferencias en mortalidad, estadía hospitalaria o necesidad de VMI en pacientes que recibieron PPC. El estudio ofrece además un análisis estratificado por grupos etarios, género, uso de corticoides, gravedad y precocidad de la intervención; además de un metanálisis de la evidencia reportada a la fecha, obteniendo los mismos resultados¹³. En la misma línea, otro ensayo clínico aleatorizado doble ciego (n = 464) tampoco mostró beneficio asociado al uso de PPC, ni tampoco en el subanálisis de aquellos que fueron tratados con < 3 días de síntomas y que incluso poseían títulos de anticuerpos altos en los plasmas de los donantes¹⁵. El uso precoz de PPC (mediana 6 días) también ha sido estudiado en nuestro medio sin exhibir mayores beneficios a pesar de que el 74% de los receptores no presentaban IgG anti SARS-CoV-2 previo a la administración. Sin embargo, los autores señalan que el 96% ya presentaba neumonía en la tomografía axial computada, lo que podría sugerir que algunos pacientes podrían no haber notificado adecuadamente la fecha de inicio de síntomas o presentaron la enfermedad con una progresión muy rápida¹¹. En nuestro estudio no se observó impacto en la mortalidad, estadía

hospitalaria ni necesidad de VMI en el subgrupo de pacientes que se trataron precozmente (< 7 días de síntomas). Esto podría explicarse en que todos nuestros pacientes ya requerían oxígeno suplementario, encontrándose mayoritariamente en una fase más avanzada (compromiso del tracto respiratorio inferior), aunque es posible que el reducido número de pacientes en que se administró precozmente haya sido insuficiente para demostrar diferencias. La precocidad de la administración del PPC sigue siendo considerado como un elemento clave que podría explicar la discordancia con algunos estudios que sí han demostrado eficacia en fases muy iniciales (pacientes no hospitalizados), atribuible a su efecto neutralizante antiviral^{16,17}. No obstante, los reportes tampoco han sido consistentes en este escenario¹⁸. Futuras líneas investigativas debiesen responder la interrogante respecto a este grupo de pacientes (lo más precoz posible), aunque su aplicabilidad se confrontará con las limitaciones logísticas y económicas de masificar una terapia parenteral para uso ambulatorio durante una epidemia.

Entre las limitaciones de nuestro estudio se encuentra el carácter retrospectivo, con el potencial sesgo de selección (tendencia a tratar más a un grupo), lo cual fue mitigado en parte mediante los criterios de exclusión y que no parece haber alterado sustancialmente la composición de los grupos a comparar (Tabla 2). Si bien la frecuencia

Tabla 3. Análisis de factores asociados a mortalidad en pacientes admitidos con COVID-19 de moderada gravedad en el Hospital Regional de Valdivia, 2020

Desenlace mortalidad				
Factor	Fallecidos (n/N)	Vivos (n/N)	OR (IC 95%)	p
Análisis univariado				
Edad > 65 (años)	11/15	36/104	5,19 (1,54 – 17,48)	0,004*
Sexo femenino	6/15	43/104	0,95 (0,31 – 2,85)	0,92
Comorbilidad	15/15	78/104	1,15 (1,07 – 1,23)	0,04*
Obesidad	7/15	35/104	1,73 (0,58 – 5,15)	0,32
Hipertensión arterial	10/15	47/104	2,43 (0,78 – 7,59)	0,12
Diabetes mellitus	7/15	28/104	2,38 (0,79 – 7,16)	0,14
Enf. Renal crónica	4/15	12/104	2,79 (0,77 – 10,16)	0,12
Cardiopatía	5/15	6/104	8,17 (2,11 – 31,61)	0,001*
Neuropatía crónica	2/15	13/104	1,08 (0,22 – 5,32)	1,0
Daño hepático crónico	1/15	2/104	3,64 (0,31 – 42,83)	0,34
Neoplasia	1/15	2/104	3,64 (0,31 – 42,84)	0,34
Inmunosupresión	2/15	3/104	5,18 (0,79 – 33,95)	0,12
Fiebre (> 37,8°C)	6/15	39/104	1,11 (0,37 – 3,36)	0,85
Taquicardia (> 100 lpm)	6/15	51/104	0,69 (0,23 – 2,09)	0,51
Taquipnea (> 30 rpm)	3/15	41/104	0,38 (0,1 – 1,4)	0,14
CALL score > 13	9/14	40/99	2,66 (0,83 – 8,51)	0,09
PaO ₂ /FiO ₂ < 300	7/15	44/104	1,19 (0,40 – 3,54)	0,75
PaO ₂ /FiO ₂ < 250	4/15	14/104	2,34 (0,65 – 8,37)	0,24
Uso de corticoides	14/15	83/104	3,54 (0,44 – 28,48)	0,3
Uso de dexametasona	13/15	81/104	1,85 (0,39 – 8,78)	0,74
Uso de PPC	3/15	40/104	0,4 (0,11 – 1,51)	0,16
PPC precoz (≤ 7 días)	2/15	13/104	1,08 (0,22 – 5,32)	1,0
Requerimiento de VMI	9/15	9/104	15,83 (4,59 – 54,64)	0,00*
Análisis multivariado			ORa (IC95%)	p
Cardiopatía			10,21 (1,96 – 53,07)	0,006*
Requerimiento de VMI			18 (4,58 – 70,69)	0,00*
Edad > 65 años			-	0,89
Comorbilidad			-	0,88

** Estadísticamente significativo (p < 0,05) PPC: plasma de personas convalecientes, VMI: ventilación mecánica invasiva.

respiratoria al ingreso que fue ligeramente mayor en el grupo tratado con PPC, la taquipnea al ingreso no demostró impactar en la mortalidad de forma significativa en nuestra cohorte (Tabla 3). Adicionalmente, pudo existir sesgo de información, que podría ser especialmente relevante por algunas discrepancias detectadas entre los registros clínicos y de notificación epidemiológica respecto a la fecha de inicio de los síntomas. En esos casos se consideraron los registros clínicos obtenidos por el clínico durante la hospitalización. El reducido número de pacientes impide un adecuado control de variables de confusión, tales como el uso de glucocorticoides. Lo mismo ocurre con el subgrupo de pacientes tratados con PPC en forma precoz ($n = 15$) impidiendo obtener mayores conclusiones. Por último, se pudo determinar títulos de anticuerpos IgG mediante técnicas estandarizadas en sólo un tercio de los plasmas y en sólo 6 donantes se pudo evaluar la presencia de anticuerpos con actividad neutralizante. Al respecto, actualmente estamos analizando el resto de los sueros en forma retrospectiva para completar la validación y estandarización de las técnicas serológicas y para la determinación de anticuerpos neutralizantes contra el SARS-CoV-2 (AdipoGenR -Life Science) (investigación en curso). Dentro de las fortalezas vale la pena mencionar que el proyecto de administración de PPC surgió en un momento crítico de la epidemia, sin contar aún con vacunas ni opciones terapéuticas efectivas. Esto generó un trabajo colaborativo multidisciplinario que traspasó la barrera del hospital para su implementación, congregando la participación desde nuestras autoridades regionales y de toda nuestra comunidad local, la cual pudo tomar un rol activo y solidario mediante apoyo económico, amplificando campañas de donación, y las donaciones del plasma propiamente tal. El proyecto permitió también la transferencia de tecnología a nuestros laboratorios referente al diagnóstico serológico, con la validación de puntos de cortes de diferentes técnicas (en curso), lo cual será de utilidad para realizar futuros estudios de seroprevalencia, determinar títulos de anticuerpos en personas inmunizadas o expuestas, entre otras aplicaciones clínicas. Finalmente, este trabajo contribuyó con información relevante respecto a las características y desenlaces clínicos, reforzando la importancia de la cardiopatía y la necesidad de VMI como factores de riesgo independientes de mortalidad en pacientes con COVID-19 de moderada gravedad en la era pre-vacunas para SARS-CoV-2.

Conclusión

No se observó beneficio asociado al uso de PPC en pacientes hospitalizados por COVID-19 de moderada gravedad en cuanto a la mortalidad, estadía hospitalaria y necesidad de ventilación mecánica invasiva. La presencia de cardiopatía y la necesidad de VMI fueron factores independientes de mortalidad.

Referencias

1. World Health Organization. Weekly epidemiological update. Coronavirus disease 2019 (COVID-2019). 5 January 2021. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---5-january-2021> [consultado el 5 de junio de 2022].
2. Olivares F, Muñoz D, Fica A, Delama I, Alvarez I, Navarrete M, et al. Clinical features of 47 patients infected with COVID-19 admitted to a Regional Reference Center. *Rev. Med. Chile* 2020; 148(11): 1577-88.
3. Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, Kunze KL, Johnson PW, Lesser, et al. Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients. *Mayo Clinic proceedings*, 95 (9), 1888-97.
4. Liu STH, Lin HM, Baine I, Wajnberg A, Gumprecht JP, Rahman F, et al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: a propensity score-matched control study. *Nat Med*. 2020; 26(11): 1708-13.
5. O'Donnell MR, Grinsztajn B, Cummings MJ, Justman JE, Lamb MR, Eckhardt CM, et al. A randomized double-blind controlled trial of convalescent plasma in adults with severe COVID-19. *J Clin Invest*. 2021; 131(13):e150646.
6. Bloch EM, Goel R, Montemayor C, Cohn C, Tobian AAR. Promoting access to COVID-19 convalescent plasma in low- and middle-income countries. *Transfus Apher Sci* 2021; 60: 102957-102957.
7. Ko JH, Seok H, Cho SY, Ha YE, Baek JY, Kim SH, et al. Challenges of convalescent plasma infusion therapy in Middle East respiratory coronavirus infection: a single centre experience. *Antivir Ther*. 2018; 23(7): 617-22.
8. Ministerio de Salud. Norma General Técnica N°155/2013 "Estándares para obtención de componentes sanguíneos y gestión de inventario o stock". Disponible en: <https://www.sochihem.cl/bases/arch1113.pdf> [consultado el 11 de julio de 2022].
9. Ji D, Zhang D, Xu J, Chen Z, Yang T, Zhao P, et al. Prediction for Progression Risk in Patients with COVID-19 Pneumonia: the CALL Score. *Clin Infect Dis* 2020; 71 (6): 1393-9.
10. Cheng Y, Wong R, Soo YO, Wong WS, Lee CK, Ng MH, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS

- patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005; 24(1): 44-6.
11. Balcells ME, Rojas L, Le Corre N, Martínez-Valdebenito C, Ceballos ME, Ferrés M, et al. Early versus deferred anti-SARS-CoV-2 convalescent plasma in patients admitted for COVID-19: A randomized phase II clinical trial. *PLoS Med*. 2021; 18(3): e1003415.
 12. Simonovich VA, Burgos Pratx LD, Scibona P, Beruto MV, Vallone MG, Vázquez C, et al. PlasmAr Study Group. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021; 384(7): 619-29.
 13. RECOVERY Collaborative Group. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021; 397: 2049-59.
 14. Bégin P, Callum J, Jamula E, Cook R, Heddle NM, Timmouth A, et al. Convalescent plasma for hospitalized patients with COVID-19: an open-label, randomized controlled trial. *Nat Med* 2021; 27: 2012-24.
 15. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P; PLACID Trial Collaborators, et al. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multi-centre randomised controlled trial (PLACID Trial). *BMJ* 2020; 371: m3939-m3939.
 16. 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* 2021; 384: 610-8.
 17. Sullivan DJ, Gebo KA, Shoham S, Bloch EM, Lau B, Shenoy AG. Early Outpatient Treatment for Covid-19 with Convalescent Plasma. *N Engl J Med*. 2022; 386(18): 1700-11.
 18. Korley FK, Durkalski-Mauldin V, Yeatts SD, Schulman K, Davenport RD, Dumont LJ, et al. Early Convalescent Plasma for High-Risk Outpatients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2021; 385(21): 1951-60.