



Boletín N°. 9

# COVID-19: Evidencia científica y clínica sobre el uso de plasma convaleciente

## Antecedentes

La actual pandemia causada por el virus SARS-CoV-2 continúa avanzando rápidamente por el planeta desde que el 30 de enero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró que el brote de COVID-19 constituía una emergencia de salud pública de preocupación internacional (PHEIC) y, menos de un mes después, atendiendo a la velocidad y escala de la transmisión, la OMS la declaró una pandemia<sup>1</sup>.

Si bien originalmente la mayoría de los casos confirmados y las muertes se había dado en China, para finales de marzo se manifestaba un foco en desarrollo en Europa, siendo Italia, España y Alemania los que presentaban más casos. Actualmente, hay casos confirmados en 214 países y territorios<sup>2</sup>, con un foco del brote en América, donde los países con mayor número de casos son Estados Unidos, Brasil, Perú, Canadá, y Chile, y donde se observan diferentes velocidades de propagación<sup>3</sup>.

En este momento no existen vacunas o medicamentos eficaces para abordar la enfermedad por SARS-CoV-2<sup>4,5</sup>, lo que ha hecho surgir varias opciones de tratamiento y donde una opción que se ha mostrado promisorio es la de usar plasma convaleciente (PC), como tratamiento experimental, para aquellos pacientes que se enferman de gravedad y no responden a otros tratamientos ni medicamentos. Este tratamiento también podría ser útil para personas que estén en riesgo de enfermarse de gravedad, como las personas con afecciones cardíacas o diabetes, o los que tienen un sistema inmunitario debilitado<sup>6,7</sup>.



A finales de marzo, la OMS declaró que el uso de plasma de pacientes recuperados de COVID-19 sería potencialmente útil para tratar la enfermedad, según los primeros resultados de este tratamiento.

El 22 de abril, la OPS (recalcando que existe evidencia limitada basada en resultados preliminares) recomendó el uso de plasma convaleciente bajo condiciones experimentales en el marco de la regulación de cada país y, también, señaló que era fundamental desarrollar investigaciones en este ámbito tan rápido como sea posible, a fin de producir la evidencia necesaria para dar respuesta a la pandemia.

China y Estados Unidos, entre otros países, han presentado resultados preliminares que avalarían la seguridad y eficacia del tratamiento. Junto con lo anterior varias naciones han organizado plataformas de recolección de sangre y producción de plasma convaleciente para COVID-19. En la mayoría de los casos se trata de colaboraciones con la participación del gobierno y entidades clínicas.

En nuestro país actualmente la Fundación Arturo López Pérez (FALP), está liderando un proyecto colaborativo con cerca de quince instituciones para recolectar sangre y generar plasma de forma gratuita a pacientes en el país, y al menos tres hospitales del sur de Chile, en Temuco, Valdivia y Osorno ( que no están dentro del proyecto mencionado), están utilizando el tratamiento.

Además, en Chile se han inscrito en los registros internacionales dos ensayos clínicos: uno liderado por la FALP y otro por la Pontificia Universidad Católica de Chile. Que se suman a decenas de estudios actualmente en curso en el resto del mundo.

Cabe destacar que, en el marco de la pandemia, el uso clínico experimental y la investigación científica sobre PC y COVID-19 están relacionados, pero tienen objetivos diferentes, donde la investigación requiere de más tiempo y más pacientes tratados para llegar a conclusiones aceptadas por la comunidad científica. Dentro de la urgencia que impone la pandemia las autoridades sanitarias de todo el mundo están trabajando para armonizar sus esfuerzos en ambos campos.

Disclaimer: Este documento fue preparado por la Asesoría Técnica Parlamentaria de la Biblioteca del Congreso Nacional, con la información disponible a la fecha de emisión. Asesoría Técnica Parlamentaria, está enfocada en apoyar preferentemente el trabajo de las Comisiones Legislativas de ambas Cámaras, con especial atención al seguimiento de los proyectos de ley. Con lo cual se pretende contribuir a la certeza legislativa y a disminuir la brecha de disponibilidad de información y análisis entre Legislativo y Ejecutivo.

Creative Commons Atribución 3.0 (CC BY 3.0 CL)

En un reciente informe de la OMS se indica que los primeros resultados con el uso de plasma de convaleciente (PC) sugieren que puede ser una modalidad de tratamiento potencialmente útil para el COVID-19<sup>8</sup>. Mientras la OPS sugiere que a la fecha, la experiencia con el uso de plasma convaleciente para tratamiento de la COVID-19 es limitada pero los resultados preliminares indican una potencial utilidad, por lo que se recomienda su uso bajo condiciones experimentales en el marco de la regulación de cada país y se considera fundamental desarrollar investigaciones en este ámbito tan rápido como sea posible, a fin de producir la evidencia científica necesaria para su uso frente a la pandemia<sup>9</sup>.

Este documento analiza la información existente a la fecha de su publicación, sobre el uso de plasma convaleciente como tratamiento para pacientes con COVID-19.

## Sistema Inmunológico y Plasma Convaleciente

El sistema inmune (SI) del organismo humano es extraordinariamente complejo y absolutamente vital para nuestra sobrevivencia. Distintos tipos de células, con distintas funciones, trabajan en sincronía a través de todo el organismo para combatir patógenos y hacerse cargo de los restos de células muertas<sup>10</sup>.

La función esencial del SI es distinguir lo propio de lo ajeno, reconociendo desde un temprano estadio de desarrollo, las proteínas ajenas a su estructura e ignorando las propias. La respuesta inmune entonces se gatilla ante la presencia de un antígeno (ya sea bacteria, hongo, virus, toxina o cuerpo ajeno), haciendo que las células llamadas leucocitos comiencen a producir anticuerpos, que son proteínas especiales que identifican y se fijan a un determinado antígeno<sup>11</sup>.

Los pacientes que se han recuperado de infecciones tienen anticuerpos en la sangre que los protegen de futuras enfermedades causadas por el mismo agente infeccioso. Estos anticuerpos se pueden obtener del plasma sanguíneo, que en este contexto se llama plasma convaleciente, y mediante una transfusión a una persona con una infección viral podría ayudar a neutralizar el microorganismo patógeno, a través de una inmunidad "prestada" por una fuente exógena (inmunidad pasiva), dándole tiempo a esa persona para desarrollar una respuesta inmune activa, es decir, una respuesta generada por su propio sistema inmune<sup>12</sup>.

Los anticuerpos se encuentran en el plasma, es decir, la parte líquida de la sangre a la que se han quitado las células que la integran<sup>13</sup>.

El uso de plasma convaleciente para tratar a los humanos se remonta a casi 100 años (el primer premio Nobel de Medicina, Emil von Behring, lo recibió por sus avances en este tratamiento usado contra la difteria<sup>14</sup>) con evidencia de beneficio en enfermedades como la rabia, la hepatitis B, la poliomielitis, el sarampión, el Hanta virus, la gripe y el ébola, entre otros patógenos. Los resultados de su uso durante los brotes previos de los coronavirus MERS y SARS documentaron su seguridad y una eliminación viral más rápida después de la administración de plasma convaleciente, particularmente cuando se administra al inicio de la enfermedad<sup>15</sup>.

En la actualidad, tanto la sangre como el plasma se han usado para tratar muchas otras afecciones, y tienen un alto nivel de seguridad<sup>16</sup>. Del mismo modo, los riesgos del procedimiento están documentados e incluyen principalmente: infección inadvertida con otro patógeno infeccioso (como con cualquier producto sanguíneo), reacciones generales como sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión (TACO) y lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión (TRALI) en pacientes con daño pulmonar ya grave<sup>17 18</sup>.

El riesgo de contagiar otras infecciones es muy bajo, ya que la sangre donada debe cumplir con ciertos requisitos establecidos por organismos como la OMS<sup>19</sup> y la FDA antes de su uso por razones de seguridad<sup>20</sup>. Respecto de reacciones alérgicas y anafilácticas, si bien pueden causar daño pulmonar agudo u otras complicaciones graves, estas son de baja frecuencia<sup>21</sup>.

Otra de las recomendaciones internacionales es que, si no existen las capacidades instaladas en un país, el tratamiento seguro del plasma es costoso de implementar (obtenerlo, procesarlo y mantenerlo). En este marco y considerando las dificultades prácticas para conseguirlo, la OMS señala que cada país debe realizar una evaluación de riesgos para calibrar su capacidad de extraer, preparar y almacenar este tipo de donaciones. Esto incluye recursos humanos y suministros críticos adecuados, así como un control exhaustivo de procedimientos e infraestructuras<sup>22</sup>.

## Situación Global

En la enfermedad por COVID-19, como otras enfermedades infecciosas, la gran mayoría de los pacientes recuperados genera anticuerpos. A la base del uso del plasma convaleciente, se encuentra el que los pacientes recuperados de COVID-19 generan estos anticuerpos a partir de la tercera semana de su contagio, mientras que el periodo donde la enfermedad está atacando más gravemente, ocurre alrededor del séptimo

día. Para disminuir este desfase inmunológico y ayudar a la recuperación de un paciente, en la actualidad tanto en Chile como en el mundo se está usando el plasma convaleciente como tratamiento experimental o tratamiento compasivo para fortalecer el SI de pacientes críticos<sup>23</sup>.

Los primeros reportes del uso de plasma convaleciente de COVID-19 provienen de China, donde a principios de febrero de este año, se recolectó la primera dosis de plasma convaleciente<sup>24</sup>, y a fines del mes de marzo comenzó la aplicación a pequeñas series de casos a pacientes graves<sup>25</sup><sup>26</sup><sup>27</sup>. Los estudios que se realizaron en base a esta práctica médica mostraron resultados positivos; con 0 mortalidad, los pacientes mostraron reducción de la carga viral y mejoría sintomática. Si bien estos resultados no son estadísticamente significativos, alentaron a llevar a cabo ensayos clínicos. Para el 19 de abril el gobierno chino anunció, a través de la Comisión Nacional de Salud, que se habían realizado más de 500 transfusiones con plasma convaleciente en la provincia de Wuhan, el que fue recolectado de 1.100 pacientes recuperados de COVID-19 y se distribuyó en 13 hospitales. Mientras, en la provincia de Hubei, habían sido tratado más de 600 personas con plasma recolectado de 1,627 pacientes recuperados<sup>28</sup>.

En Estados Unidos, ante el gran nivel de contagios por COVID-19 y la ausencia de vacuna, a fines de marzo se comenzó a organizar un trabajo público-privado para conseguir y utilizar plasma convaleciente, liderado por la Clínica Mayo y la Food and Drug Administration (FDA)<sup>29</sup> de Estados Unidos. Este trabajo colaborativo y en red con diversos organismos nacionales e internacionales dio origen al "Programa de acceso ampliado para plasma convaleciente COVID-19", financiado por el US Department of Health and Human Services (HHS), Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA) grant y National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) grant, entre otros<sup>30</sup><sup>31</sup>. En este marco (estudios clínicos basados en el uso médico del plasma) se está realizando el estudio "Early Safety Indicators of COVID-19 Convalescent Plasma in 5,000 Patients"<sup>32</sup>, ensayo clínico que muestra, en sus resultados preliminares, que hubo 0,5 % de eventos adversos asociados a la transfusión de plasma convaleciente y solo 2 eventos adversos severos (0,04%), que pudieran ser atribuidos exclusivamente al uso de plasma. Este estudio, por la cantidad de pacientes incluidos y los resultados obtenidos, sugieren que la transfusión de plasma convaleciente es **segura** en pacientes hospitalizados con COVID-19, constituyéndose en la primera de mucha evidencia que está comenzando a llegar hasta la fecha<sup>33</sup>.

Respecto de la **eficacia** del procedimiento, al 20 de mayo ya aparecen estudios que empiezan a dar cuenta de los beneficios

de esta herramienta clínica. En el estudio "Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: A matched control study", realizado por Icahn School of Medicine at Mount Sinai, en Nueva York, se midió el porcentaje de fallecidos que había en el grupo que era tratado con plasma, versus el grupo control que no era tratado con plasma. Los resultados muestran que a los 11 días, la mortalidad del grupo tratado era de un 12%, mientras que el grupo control, mostraba una mortalidad del 24%. Así, la herramienta terapéutica del plasma convaleciente se asoció significativamente con una mejor supervivencia en pacientes no intubados<sup>34</sup>. Con estos y otros resultados se empieza a construir la evidencia científica sobre la eficacia del plasma convaleciente para el tratamiento de COVID-19.

En abril del 2020, la FDA<sup>35</sup> emitió una guía para el uso de plasma convaleciente<sup>36</sup> que entrega recomendaciones a los proveedores de atención médica e investigadores sobre la administración y estudio del plasma convaleciente de COVID-19 durante la emergencia de salud pública. En esta guía, aparte de permitir y fomentar la investigación en el uso de PC en ensayos clínicos, permite el uso de esta herramienta clínica en "acceso ampliado", o "acceso compasivo", el que la FDA define como el uso de tratamientos experimentales en pacientes con enfermedades graves o con riesgo inmediato, como es el caso del COVID-19, pero que no cumplen con las condiciones participar en un ensayo clínico. Finalmente, la FDA también da cuenta que, en la emergencia sanitaria que se encuentra el país, se autoriza el uso del plasma convaleciente en pacientes que lleguen a cualquier centro hospitalario de emergencia que a razón del COVID-19 se encuentren grave o con riesgo inminente<sup>37</sup>. Para todos los casos, la FDA ha trabajado en coordinación y cooperación con otros organismos federales y académicos en el establecimiento de este protocolo de acceso ampliado para facilitar el acceso al plasma convaleciente COVID-19 en todo el país.

Así, en la actualidad el citado programa<sup>38</sup> tiene dos funciones principales: recolectar y proporcionar plasma convaleciente a pacientes necesitados en todo el país (al 1 de junio, en este programa están participando 2.396 centros médicos, 7.157 profesionales de medicina, 24.513 pacientes y se han realizado 18.543 infusiones de plasma) y, a su vez, realizar investigación científica para determinar la seguridad y eficacia del tratamiento, la que se une a la evidencia que se está desarrollando en el resto del mundo.

En la actualidad, hay en el mundo más de 80 protocolos de investigación (ensayos clínicos) para COVID-19. Se suma al desarrollo científico, esfuerzos internacionales destacables en el ámbito clínico, entre los que se encuentra el protocolo para la aplicación de plasma convaleciente de COVID-19

desarrollado por España<sup>39</sup> que busca armonizar criterios a nivel europeo, y disponer de una plataforma común de datos. Todo lo anterior, buscando obtener resultados más sólidos y de forma más rápida sobre la eficacia y seguridad del uso de plasma convaleciente de COVID-19, y así apoyar una respuesta terapéutica segura a la crisis originada por el COVID-19.

Otro ejemplo es la colaboración público-privada entre el laboratorio catalán Grifols, la FDA y BARDA (la autoridad estadounidense de Desarrollo e Investigación Biomédica Avanzada), que se está realizando en Estados Unidos. El laboratorio y las entidades públicas señaladas están investigando en el procesamiento de plasma convaleciente para obtener inmunoglobulinas hiperinmunes<sup>40</sup>, es decir uno de los anticuerpos presentes en el plasma de personas recuperadas.

Por su parte, en Reino Unido, el Servicio Nacional de Salud ha desplegado un programa de recolección de PC en 23 centros de donación de sangre de esta entidad. Junto con ello, están realizando al menos dos estudios clínicos para determinar la utilidad del tratamiento con PC<sup>41</sup>.

A pesar de los resultados promisorios del uso de plasma convaleciente en pacientes críticos con COVID-19<sup>42</sup>, lo que ha permitido que las autoridades sanitarias internacionales estén evaluando de forma cada vez más positiva (en base a la evidencia clínica y científica) esta herramienta terapéutica, aún no existe evidencia científica concluyente que respalde su uso masivo en pacientes con COVID-19.

Entre las principales dificultades para la aprobación del uso de plasma como tratamiento para COVID-19 están la pandemia misma y las metodologías de los ensayos clínicos: por un lado, la comunidad médica de cada país está dirigiendo enormes esfuerzos para la atención de pacientes y, por otro, los ensayos clínicos requieren de tiempos, metodologías y análisis que básicamente no se pueden acelerar.

Esto es importante para comprender por qué, aunque en la práctica clínica se tienen resultados positivos del uso de PC, los estudios específicos aun no lo avalan.

### Los resultados científicos existentes

Con el avance de las semanas se irán conociendo los resultados de las decenas de estudios clínicos que se están realizando<sup>43</sup>, y que están registrados en plataformas de acceso público como la de la OMS<sup>44</sup> y la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos<sup>45</sup>. Por ahora, se tienen resultados preliminares o de estudios con pocos pacientes.

La organización "Colaboración Cochrane" publicó el 14 de mayo

una revisión sistemática de estudios sobre plasma y COVID-19. Este revisó exhaustivamente bases de datos científicas donde identificaron, a nivel mundial, 48 estudios en proceso y ocho estudios con resultados publicados (debido a la novedad de la enfermedad). El análisis dio cuenta que la evidencia tenía muy baja certeza, por la baja cantidad de pacientes y por la variedad del tipo de participantes con diferentes grados de gravedad de la enfermedad, comorbilidades y tipos de tratamientos previos o simultáneos, lo que afectaba el diseño de los estudios y por tanto sus resultados.

Por tanto, es posible afirmar que la clínica y la investigación científica avanzan en caminos paralelos, dentro de la urgencia que impone la pandemia, y las autoridades sanitarias de todo el mundo están trabajando en armonizar sus esfuerzos en ambos campos. Un ejemplo de lo anterior es la recomendación del Ministerio de Sanidad de España, el cual señala que aun cuando el uso de plasma se considera actualmente una terapia experimental, y por ello se deben promover ensayos clínicos aleatorizados, "en la crítica situación en la que nos encontramos, y dado que los ensayos clínicos tardarán un tiempo significativo en producir resultados, se considera pertinente que en paralelo, se haga un uso controlado del plasma hiperinmune transfundido, mediante estudios observacionales"<sup>46</sup>.

## Situación de Chile

La donación de sangre para uso hospitalario está ampliamente regulada en nuestro país<sup>47</sup> y la transfusión de plasma se utiliza, por ejemplo, como tratamiento en infecciones con virus Hanta (donde participan centros sanitarios y universitarios de Concepción, Valdivia y Santiago, además del Minsal<sup>48</sup>). De hecho según información de prensa la idea de utilizar PC estaría basada, entre otros elementos, en la experiencia clínica de PC en pacientes con Hanta virus<sup>49</sup>.

Con información al 5 de junio, existen al menos cuatro iniciativas en curso para utilizar PC en pacientes con COVID-19:

1. La iniciativa conjunta del Hospital Base de Valdivia, la Clínica Alemana de esa ciudad y la Universidad Austral<sup>50</sup>, con el apoyo del gobierno y seremías locales y de empresas privadas<sup>51</sup> como la empresa local Llanquihue. Desde mediados de abril, este proyecto está enfocado en la donación de sangre de pacientes ya recuperados y en estudios clínicos para investigar su seguridad y eficacia.
2. El trabajo del Hospital Regional de Temuco<sup>52</sup>, primer



centro público donde se utilizó el PC como tratamiento. No fue posible obtener datos de la cantidad de pacientes que han recibido este tratamiento ni de ensayos clínicos asociados.

3. El trabajo Hospital Base de Osorno<sup>53</sup>, donde se comenzó a utilizar un día después que en Temuco, el 13 de mayo. No fue posible obtener datos de la cantidad de pacientes que han recibido este tratamiento ni de ensayos clínicos asociados.
4. El Proyecto Colaborativo Plasma Covid Chile<sup>54</sup>, liderado por la Fundación Arturo López Pérez (FALP) y que agrupa a la fecha a 11 instituciones, organiza y promueve el uso gratuito de plasma convaleciente, para ser utilizado en distintos centros de salud en el territorio.

Las organizaciones que actualmente forman parte son: FALP, Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile, Clínica Alemana de Santiago, Instituto de Ciencias Biomédicas, la Red Sald-UC Christus, RedSalud de la CChC, Clínica Dávila, Hospital del Trabajador, Hospital de Carabineros y el Hospital Clínico de Magallanes. Tiene similitudes en su estrategia al proyecto impulsado por la Clínica Mayo en Estados Unidos: busca, además aumentar el PC disponible, el desarrollo de investigaciones clínicas que no sólo analicen la seguridad del tratamiento sino también su eficacia.

En relación a los casos tratados con transfusión de plasma, en la actualidad serían 70 en distintas ciudades de Chile incluido Santiago (el ensayo clínico tiene planificado llegar a 500 pacientes)<sup>55</sup>.

Por otra parte existen dos ensayos clínicos nacionales en curso (inscritos en las plataformas de ensayos clínicos de la OMS<sup>56</sup> y la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos<sup>57</sup>)

El primero liderado por la FALP (inscrito como NCT04384588)<sup>58</sup>, llamado "COVID19-Convaescent Plasma for Treating Patients With Active Symptomatic COVID 19 Infection (FALP-COVID)", con la colaboración de la confederación de la Producción y Comercio y la Bolsa de Santiago.

El segundo liderado por la Pontificia Universidad Católica de Chile (NCT04375098), llamado "Efficacy and Safety of Early COVID-19 Convalescent Plasma in Patients Admitted for COVID-19 Infection"<sup>59</sup>.

Cabe mencionar que el desarrollo de PC es dinámico, por lo que la lista de iniciativas podría no ser exhaustiva ya que no se cuenta actualmente con información oficial y centralizada sobre el tema, de modo que la información ha sido recolectada a partir de una revisión en prensa de estudios o acciones clínicas sobre uso de PC en COVID-19 a lo largo del país.

## **Autores**

M. Pilar Lampert – Área de Políticas Sociales

Raimundo Roberts y Rafael Torres – Área de Recursos Naturales, Ciencia y Tecnología.

Diagramación: David Manríquez - Unidad de Arquitectura de Información

- 1 OMS. Director General OMS, sobre COVID-19, 11 de marzo de 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-COVID-19---11-march-2020> (junio, 2020)
- 2 Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports 129. Disponible en: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200528-COVID-19-sitrep-129.pdf?sfvrsn=5b154880\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200528-COVID-19-sitrep-129.pdf?sfvrsn=5b154880_2) (junio, 2020)
- 3 Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports> (junio, 2020)
- 4 Epistemonikos Foundation. Could Convalescent Plasma be Effective in Treating COVID-19. Disponible en: <https://www.epistemonikos.cl/2020/04/21/could-convalescent-plasma-be-effective-in-treating-COVID-19/> (junio, 2020)
- 5 La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) no ha aprobado ningún medicamento específico para tratar a las personas con la COVID-19. Terapia con plasma de personas convalecientes. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/tests-procedures/convalescent-plasma-therapy/about/pac-20486440> (junio, 2020)
- 6 COVID-19 and Convalescent Plasma: Frequently Asked Questions. American Society of Hematology. Disponible en: <https://www.hematology.org/COVID-19/COVID-19-and-convalescent-plasma> (junio, 2020)
- 7 Clínica Mayo. Terapia con plasma de personas convalecientes. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/tests-procedures/convalescent-plasma-therapy/about/pac-20486440> (junio, 2020)
- 8 Maintaining a safe and adequate blood supply during the pandemic outbreak of coronavirus disease (COVID-19). OMS. Disponible en: <https://prais.paho.org/en/who-maintaining-a-safe-and-adequate-blood-supply-during-the-pandemic-outbreak-of-coronavirus-disease-COVID-19-3/> (junio, 2020)
- 9 Consideraciones regulatorias sobre la autorización del uso de plasma de convalecientes (PC) para atender la emergencia de COVID-19, 22 de abril de 2020. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52024> (junio, 2020)
- 10 "How the immune system works". Disponible en: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/320101>. (junio, 2020)
- 11 "How the immune system works". Disponible en: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/320101>. (junio, 2020)
- 12 Epistemonikos Foundation. Could Convalescent Plasma be Effective in Treating COVID-19. Disponible en: <https://www.epistemonikos.cl/2020/04/21/could-convalescent-plasma-be-effective-in-treating-COVID-19/> (junio, 2020)
- 13 ¿Qué es el plasma?, Enciclopedia de Salud, Centro Médico de la Universidad de Rochester. Disponible en: <https://www.urmc.rochester.edu/encyclopedia/content.aspx?ContentTypeID=160&ContentID=37> (junio, 2020)
- 14 <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1901/behring/biographical/> (junio, 2020)
- 15 COVID-19 and Convalescent Plasma: Frequently Asked Questions. American Society of Hematology. Disponible en: <https://www.hematology.org/COVID-19/COVID-19-and-convalescent-plasma> (junio, 2020)
- 16 Clínica Mayo. Terapia con plasma de personas convalecientes. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/tests-procedures/convalescent-plasma-therapy/about/pac-20486440> (junio, 2020)
- 17 *Ibidem*
- 18 Op. cit., Terapia con plasma de personas convalecientes
- 19 Op. cit., Maintaining a safe and adequate blood supply
- 20 Op. cit., Terapia con plasma de personas convalecientes
- 21 Op. cit., Could Convalescent Plasma be Effective in Treating COVID-19
- 22 Recomendaciones para la Obtención de Plasma de Donantes Convalecientes de COVID-19. Comité Científico para la Seguridad Transfusional (CCST). Ministerio de Sanidad. 15 de abril 2020. Disponible en: [https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/COVID-19\\_RecPlasma\\_donantes.pdf](https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/COVID-19_RecPlasma_donantes.pdf) (junio, 2020)
- 23 Presentación a la Comisión de Salud de la Cámara del Dr. Raimundo Gacitúa, Jefe de Hematología de la Fundación Arturo López Pérez. Lunes 01 de junio 2020.
- 24 Xuejiao Chen, Junzhang Tian, Guanming Li, \*Guowei Li . febrero 2020. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. Disponible en: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/laninf/PIIS1473-3099\(20\)30141-9.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/laninf/PIIS1473-3099(20)30141-9.pdf) (junio, 2020)
- 25 Kai Duan, Bende Liu, et.al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. PNAS April 28, 2020 117 (17) 9490-9496; first published April 6, 2020. Disponible en: [https://www.pnas.org/content/117/17/9490?fbclid=IwAR0\\_J7JxkJHzvDqQhplZSd92fw9m7VljiwUo0m8IMwvxp-j2xlccueJS2q08](https://www.pnas.org/content/117/17/9490?fbclid=IwAR0_J7JxkJHzvDqQhplZSd92fw9m7VljiwUo0m8IMwvxp-j2xlccueJS2q08) (junio, 2020)
- 26 Chenguang Shen, PhD; Zhaoqin Wang, PhD; Fang Zhao, PhD; et al. (2020). Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent

- Plasma. JAMA. 2020; 323(16):1582-1589. doi:10.1001/jama.2020.4783, Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763983/> (junio, 2020)
- 27 Libo Zhang, Rongrong Pang, Xiang Xue, et al. Anti-SARS-CoV-2 virus antibody levels in convalescent plasma of six donors who have recovered from COVID-19. Published online 2020 Apr 22. doi: 10.18632/aging.103102. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7202482/> (junio, 2020)
- 28 No se logró obtener información más reciente. "Over 500 COVID-19 patients treated by convalescent plasma in Wuhan", Updated: 2020-04-19|Xinhua. National Health Commission of the PRC. Disponible en: [http://en.nhc.gov.cn/2020-04/19/c\\_79356.htm](http://en.nhc.gov.cn/2020-04/19/c_79356.htm) (junio, 2020)
- 29 Terapia con plasma de personas convalecientes. Clínica Mayo. Información disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/tests-procedures/convalescent-plasma-therapy/about/pac-20486440>
- 30 COVID-19 expanded access program. Plasma donors needed for treatment protocol. Disponible en: <https://www.uscovidplasma.org/> (junio, 2020)
- 31 Mayo Clinic recibe de BARDA 26 millones de dólares para el programa de acceso ampliado al plasma de convalecientes de COVID-19. Disponible en: <https://newsnetwork.mayoclinic.org/discussion/mayo-clinic-recibe-de-barda-26-millones-de-dolares-para-el-programa-de-acceso-ampliado-al-plasma-de-convalecientes-de-COVID-19/> (junio, 2020)
- 32 Michael Joyner et al. Early Safety Indicators of COVID-19 Convalescent Plasma in 5,000 Patients. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.12.20099879v1.full.pdf+html> (junio, 2020)
- 33 Presentación a la Comisión de Salud de la Cámara del Dr. Raimundo Gacitúa, Jefe de Hematología de la Fundación Arturo López Pérez. Lunes 01 de junio de 2020.
- 34 Sean T. H. Liu, M.D., Ph.D et al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: A matched control study. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/medrxiv/early/2020/05/22/2020.05.20.20102236.full.pdf> (junio, 2020)
- 35 En coordinación con el U.S. Department of Health and Human Services y el Center for Biologics Evaluation and Research.
- 36 Investigational COVID-19 Convalescent Plasma Guidance for Industry. FDA, U.S. Department of Health and Human Services y el Center for Biologics Evaluation and Research. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/136798/download> (junio, 2020)
- 37 Recommendations for Investigational COVID-19 Convalescent Plasma. Disponible en: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/recommendations-investigational-COVID-19-convalescent-plasma#Pathways%20for> <https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/expanded-access> (junio, 2020)
- 38 COVID-19 expanded access program. Plasma donors needed for treatment protocol. Disponible en: <https://www.uscovidplasma.org/> (junio, 2020)
- 39 Recomendaciones para la obtención de plasma de donantes convalecientes de la Enfermedad del Coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19). Ministerio de Sanidad. Comité Científico para la Seguridad Transfusional (CCST). 15 de abril de 2020. Disponible en: <https://www.sehh.es/COVID-19/recomendaciones/123964-recomendaciones-para-la-obtencion-de-plasma-de-donantes-convalecientes-del-COVID-19> (junio, 2020)
- 40 "Grifols anuncia un acuerdo de colaboración con el Gobierno de EE.UU. para producir el primer tratamiento para combatir específicamente el COVID-19", 25 marzo de 2020, Grifols. Disponible en: <https://www.grifols.com/es/view-news/-/news/grifols-announces-formal-collaboration-with-us-government-to-produce-the-first-treatment-specifically-targeting-COVID-19> (junio, 2020)
- 41 "Programa de plasma convaleciente", NHS Blood and Transplant. Disponible en: <https://www.nhsbt.nhs.uk/COVID-19-research/plasma-programme/> (junio, 2020)
- 42 Presentación a la Comisión de Salud de la Cámara del Dr. Raimundo Gacitúa, Jefe de Hematología de la Fundación Arturo López Pérez. Lunes 01 de junio de 2020.
- 43 Sólo en la base de datos medRxiv, que presenta artículos científicos en sus primeras versiones (pre-print) y aun sin revisión por pares, muestra que hay 144 resultados de la búsqueda de "plasma convalescent covid". Disponible en: <https://www.medrxiv.org/search/plasma%252Bconvalescent%252Bcovid> (junio, 2020)
- 44 International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Disponible en: <https://www.who.int/ictcp/search/es/>
- 45 ClinicalTrials USNLM, NHS. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/home> (junio, 2020)
- 46 RECOMENDACIONES PARA LA OBTENCIÓN DE PLASMA DE DONANTES CONVALECIENTES DE COVID-19  
Comité Científico para la Seguridad Transfusional (CCST), 15 de abril de 2020, Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/en/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/COVID-19\\_RecPlasma\\_donantes.pdf](https://www.mscbs.gob.es/en/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/COVID-19_RecPlasma_donantes.pdf) (junio, 2020)
- 47 Sitio del Ministerio de Salud sobre regulaciones, criterios y políticas de uso de sangre en Chile. Disponible en: <https://www.minsal.cl/dona-sangre-descarga-de-archivos/> (junio, 2020)
- 48 "Manual de procedimientos para administración de plasma inmune para infección por hantavirus (versión 2.0)", Febrero 2018. División de Prevención y Control de Enfermedades, Departamento de Enfermedades Transmisibles, Ministerio de Salud. Disponible en: [http://diprece.minsal.cl/wrdprss\\_minsal/wp-content/uploads/2018/03/Manual-Administraci%C3%B3n-Plasma-Inmune-Hantavirus.-Versi%C3%B3n-2.0.pdf](http://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2018/03/Manual-Administraci%C3%B3n-Plasma-Inmune-Hantavirus.-Versi%C3%B3n-2.0.pdf) (junio, 2020)

- 49 "Tratamiento con plasma de pacientes recuperados del COVID-19 será aplicado en población de riesgo", El Dínamo, 20 de mayo de 2020. Disponible en: <https://www.eldinamo.cl/nacional/2020/05/20/coronavirus-chile-tratamiento-plasma-funciona-ahora-sera-aplicado-poblacion-de-riesgo/> (junio, 2020)
- 50 "UACH y HBV invitan a donar plasma a personas que hayan tenido un cuadro leve de COVID-19", Universidad Austral de Chile, 15 de abril de 2020. Disponible en: <http://medicina.uach.cl/2020/04/uach-y-hbv-invitan-donar-su-plasma-a-personas-que-hayan-tenido-un-cuadro-leve-de-COVID-19/> (junio, 2020)
- 51 "Plasma de pacientes recuperados: el experimental tratamiento para enfrentar el COVID-19 en Valdivia", 30 de abril de 2020. BiobíoChile. Disponible en: <https://www.biobiochile.cl/noticias/nacional/region-de-los-rios/2020/04/30/valdivia-implementara-tratamiento-experimental-de-plasma-para-tratar-a-pacientes-con-COVID-19.shtml> (junio, 2020)
- 52 "Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena es primer establecimiento público chileno en recibir donación de plasma convaleciente para pacientes con Covid 19", 12 de Mayo de 2020, Servicio de Salud Araucanía Sur, Minsal. Disponible en: <https://www.raucaniasur.cl/index.php/hospital-dr-hernan-henriquez-aravena-es-primer-establecimiento-publico-chileno-en-recibir-donacion-de-plasma-convaleciente-para-pacientes-con-COVID-19/> (junio, 2020)
- 53 "Hospital de Osorno concreta Primera Donación de plasma de Paciente Recuperado de COVID19", 13 de mayo de 2020, Hospital Base San José de Osorno. Disponible en: <http://www.hospitalbaseosorno.cl/index.php/noticias/item/1345-hospital-de-osorno-concreta-primera-donacion-de-plasma-de-paciente-recuperado-de-covid19> (junio, 2020)
- 54 Información disponible en: <https://www.donantecovid.cl/> (junio, 2020)
- 55 Según información entregada por el doctor Raimundo Gazitúa, jefe de hematología de la Fundación Arturo López Pérez, en presentación realizada en la Comisión de Salud de Cámara el lunes 1 de junio.
- 56 International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Disponible en: <https://www.who.int/ictrp/search/es/> (junio, 2020)
- 57 ClinicalTrials USNLM, NHS. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/home> (junio, 2020)
- 58 "COVID19-Convaescent Plasma for Treating Patients With Active Symptomatic COVID 19 Infection (FALP-COVID) (FALP-COVID)", Clinical Trials, U.S. National Library of Medicine. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04384588> (junio, 2020)
- 59 "Efficacy and Safety of Early COVID-19 Convalescent Plasma in Patients Admitted for COVID-19 Infection", Clinical Trials, U.S. National Library of Medicine. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04375098> (junio, 2020)