

Plasma de convalecencia en pacientes ingresados en el hospital con COVID-19 (RECOVERY): un ensayo de plataforma controlado, aleatorio, de etiqueta abierta.

Grupo colaborativo RECOVERY*

The Lancet, [doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00897-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00897-7), 14 de mayo, 2021

Resumen

Antecedentes Muchos pacientes con COVID-19 han sido tratados con plasma que contiene anticuerpos anti-SARS-CoV-2. Nuestro objetivo fue evaluar la seguridad y eficacia de la terapia con plasma de convalecencia, en pacientes ingresados en el hospital con COVID-19.

Métodos Este ensayo de plataforma aleatorizado, controlado, y de etiqueta abierta (Evaluación Aleatorizada de la Terapia del COVID-19, [RECOVERY, Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy]) está evaluando varios tratamientos posibles en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Reino Unido. El ensayo está en curso en 177 hospitales del NHS, de todo el Reino Unido. Los pacientes elegibles, y que dieron su consentimiento fueron asignados aleatoriamente (1:1) a recibir la atención habitual sola (grupo de atención habitual) o la atención habitual más plasma convaleciente de títulos altos (grupo de plasma). El resultado primario fue la mortalidad a los 28 días, analizada por intención de tratar. El ensayo está registrado con ISRCTN, 50189673 y ClinicalTrials.gov, NCT04381936.

Hallazgos Entre el 28 de mayo del 2020 y el 15 de enero del 2021, 11.558 (71%) de 16.287 pacientes inscritos en RECOVERY fueron elegibles para recibir plasma convaleciente y fueron asignados al grupo de plasma convaleciente o al grupo de atención habitual.

No hubo diferencias significativas en la mortalidad a 28 días entre los dos grupos: 1399 (24%) de 5795 pacientes en el grupo de plasma convaleciente y 1408 (24%) de 5763 pacientes en el grupo de atención habitual murieron dentro de los 28 días (razón de tasas 1·00, 95% CI 0·93–1·07; $p = 0·95$).

La razón de la tasa de mortalidad a los 28 días fue similar en todos los subgrupos de pacientes preespecificados, incluso en aquellos pacientes sin anticuerpos detectables contra el SARS-CoV-2 en la aleatorización.

La asignación a plasma de convalecientes no tuvo un efecto significativo sobre la proporción de pacientes dados de alta del hospital en 28 días (3832 [66%] pacientes en el grupo de plasma convaleciente frente a 3822 [66%] pacientes en el grupo de atención habitual; razón de tasas 0·99, 95% CI 0·94–1·03; $p = 0,57$).

Entre los que no recibieron ventilación mecánica invasiva en el momento de la asignación al azar, no hubo diferencia significativa en la proporción de pacientes que cumplieron el criterio de valoración combinado de progresión a ventilación mecánica invasiva o muerte (1568 [29%] de 5493 pacientes en el grupo de plasma convaleciente frente a 1568 [29%] de 5448 pacientes en el grupo de atención habitual; razón de tasas 0·99, 95% CI 0·93–1·05; $p = 0·79$).

Interpretación En pacientes hospitalizados con COVID-19, el plasma convaleciente de títulos altos no mejoró la supervivencia u otros resultados clínicos preespecificados.

Financiación Investigación e Innovación del Reino Unido (Consejo de Investigación Médica) y el Instituto Nacional de Investigación en Salud.

Investigación en contexto

Evidencia antes de este estudio

Se realizaron búsquedas en MEDLINE, Embase, MedRxiv y bioRxiv desde el 1 de septiembre del 2019 al 23 de marzo del 2021, para ensayos o metaanálisis de ensayos que evaluaran el efecto del plasma de convalecencia en pacientes hospitalizados con COVID-19, utilizando los términos de búsqueda ("COVID-19", "COVID", "SARS-CoV-2", "2019-nCoV", o "Coronavirus") y ("plasma convaleciente", "Plasma hiperinmune", "plasma inmune", "inmunización pasiva" o "terapia con plasma"). Se identificaron 12 ensayos.

Se excluyeron 2 ensayos del metaanálisis: un ensayo de 49 pacientes que no tenían un ocultamiento sólido de la asignación y un ensayo de 30 pacientes que no informó mortalidad. En 2 ensayos los participantes y los médicos estaban cegados a la asignación del tratamiento y los 8 ensayos restantes fueron abiertos. Hubo alguna preocupación por los datos de resultados faltantes en un ensayo, pero los 9 estudios restantes se evaluaron como de bajo riesgo de sesgo cuando se utiliza un resultado de mortalidad. Estos ensayos incluyeron 1495 pacientes asignados al azar, de los cuales 218 fallecieron. La mayoría de estos estudios reclutaron pacientes poco después de la admisión al hospital, como fue el caso de RECOVERY.

Valor agregado de este estudio

RECOVERY es el ensayo aleatorio más grande para informar los resultados del efecto del plasma convaleciente en pacientes hospitalizados con COVID-19. Descubrimos que, en comparación con la atención habitual sola, el plasma de convalecencia de títulos altos no redujo a la mortalidad a los 28 días, la probabilidad de alta dentro de los 28 días, o la probabilidad de progresar al resultado compuesto de ventilación mecánica invasiva o muerte en pacientes que no estaban recibiendo ventilación mecánica invasiva en el momento de la asignación al azar.

No vimos evidencia de ningún beneficio o peligro material del plasma de convalecencia en cualquier subgrupo de pacientes.

Tomando los resultados de todos los ensayos juntos, incluido RECOVERY, que incluye aproximadamente 8 veces más información que todos los demás ensayos combinados, La asignación a plasma de convalecencia se asoció con una razón de la tasa de mortalidad 0.98 (95% CI 0.91–1.06; $p = 0.63$).

Implicaciones de toda la evidencia disponible

Para pacientes ingresados en el hospital con COVID-19, el plasma convaleciente no ofrece beneficios terapéuticos materiales.

Introducción

Una proporción sustancial de las personas con SARS-CoV-2 requieren atención hospitalaria, que puede progresar a una enfermedad crítica con insuficiencia respiratoria hipóxica. En pacientes con COVID-19 grave, se ha demostrado que la inmunomodulación con corticosteroides y los antagonistas del receptor de IL-6 mejoran la supervivencia.^{1,2} Los tratamientos que inhiben eficazmente la replicación viral puede reducir el daño tisular y dar tiempo para que el huésped desarrolle una respuesta inmune adaptativa, para eliminar la infección. Sin embargo, no se ha demostrado que ningún tratamiento dirigido contra el virus reduzca la mortalidad (aunque el remdesivir, podría acortar la duración de la estancia hospitalaria).³

La inmunidad humoral es un componente clave de la respuesta inmune al SARS-CoV-2, y madura a lo largo de varias semanas después de la infección. Los anticuerpos anti-SARS-CoV-2 son detectables a una media de 13 días después del

inicio de los síntomas, pero los títulos de neutralización no alcanzan su punto máximo hasta el día 23, y allí hay una amplia variación tanto en el momento de la seroconversión y las concentraciones máximas de anticuerpos entre los individuos infectados.⁴

Aunque los pacientes con COVID-19 grave generalmente tienen concentraciones finales de anticuerpos más altas que aquellos con enfermedad leve, sus respuestas de anticuerpos son tardías.⁵ Los anticuerpos pueden modular la enfermedad viral aguda, ya sea a través de un efecto antiviral directo, al unirse y neutralizar el virus libre, o indirectamente activando las vías antivirales, como la cascada del complemento, la fagocitosis y la citotoxicidad celular. Por el contrario, también existe la posibilidad de que los anticuerpos puedan potenciar la enfermedad, ya sea promoviendo la entrada viral o por mecanismos proinflamatorios, como la estimulación del receptor Fcγ.⁶

El plasma de convalecencia se ha utilizado durante más de 100 años como inmunoterapia pasiva para la neumonía por influenza, y más recientemente para el SARS-CoV.⁷ Aunque los estudios observacionales han sugerido que el plasma de convalecientes podría reducir la mortalidad en las enfermedades respiratorias infecciosas virales graves, la evidencia de ensayos aleatorizados es escasa y no concluyente.⁸

El plasma convaleciente ha sido utilizado ampliamente fuera de los ensayos clínicos, incluso por más de 100.000 pacientes en los Estados Unidos en el Programa de Acceso Ampliado de la FDA.⁹ Un análisis observacional de 3082 pacientes en este programa informó que, en pacientes que no habían recibido tratamiento de ventilación mecánica, la mortalidad a los 30 días fue menor en los pacientes transfundidos con plasma de títulos más altos (que contenían concentraciones más altas de IgG anti- pico de SARS-CoV-2) en comparación con aquellos que recibieron plasma de títulos más bajos.¹⁰

Se han informado varios ensayos de plasma de convalecencia en pacientes hospitalizados con COVID-19, pero estos ensayos han sido pequeños y no concluyentes.¹¹⁻²⁰ Además, los pacientes que están hospitalizados con COVID-19 son heterogéneos y cualquier beneficio del plasma convaleciente podría depender de la etapa de la enfermedad, tal vez restringida a aquellos con enfermedad más leve al principio del curso de su enfermedad o aquellos que no han obtenido una respuesta de anticuerpos eficaz.¹⁴

Por tanto, la eficacia del plasma de convalecencia como un tratamiento para pacientes hospitalizados con COVID-19 es incierta. Nuestro objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad del plasma convaleciente en los pacientes hospitalizados con COVID-19.

Métodos

Diseño del estudio y participantes

El ensayo RECOVERY es un ensayo iniciado por un investigador, aleatorizado individualmente, controlado, de etiqueta abierta, de plataforma adaptable, para evaluar los efectos de tratamientos potenciales en pacientes hospitalizados con COVID-19. Los detalles del diseño de los ensayos y los resultados para otros los tratamientos evaluados (dexametasona, hidroxiclороquina, lopinavir-ritonavir, azitromicina y tocilizumab) se han publicado anteriormente.²

El ensayo está en marcha en 177 hospitales en el Reino Unido (apéndice págs. 5-28), con el apoyo de la Red Nacional de Instituto de Investigación Clínica en Salud. El ensayo fue coordinado por el patrocinador del ensayo, el Departamento de Salud de la Población de Nuffield, de la Universidad de Oxford (Oxford, Reino Unido). El ensayo se realiza de acuerdo con los principios de Good Clinical Practice y fue aprobado por el Comité de Ética de la Agencia Reguladora de Medicamentos y Cuidados de la Salud de Cambridge Este (20 / EE / 0101). El protocolo, plan de análisis estadístico y la información adicional, están disponible en línea y en el apéndice (págs. 66-151).

Los pacientes hospitalizados, de cualquier edad, eran elegibles para el ensayo si tenían sospecha clínica o confirmación de laboratorio de infección por SARS-CoV-2, y si no tenían antecedentes médicos que pudieran, en opinión del médico tratante, ponerlos en un riesgo significativo si participaran en el ensayo. Se obtuvo el consentimiento informado por

escrito de todos pacientes o de su representante legal si estaban demasiado enfermos o incapaces de dar su consentimiento.

Aleatorización y enmascaramiento

Los datos de referencia se recopilaron mediante un formulario web formulario de informe basado en los casos, que incluía datos demográficos, nivel de soporte respiratorio, comorbilidades importantes, tratamiento de prueba para un paciente y tratamiento en particular disponible en el sitio del ensayo (apéndice págs. 35–37). Se tomó una muestra de suero antes de la asignación aleatoria, con el fin de evaluar la presencia de anticuerpos contra el SARS-CoV-2.

Hasta el 18 de septiembre de 2020, los pacientes elegibles y que dieron su consentimiento fueron asignados al azar (1: 1) para recibir la atención habitual (grupo de atención habitual) o atención habitual más plasma de convalecencia (grupo de plasma convaleciente).

A partir del 18 de septiembre del 2020, los pacientes fueron asignados al azar (1: 1: 1) para el grupo de atención habitual, al grupo de atención habitual más plasma convaleciente, o para recibir la atención habitual más REGN-COV2 (una combinación de dos anticuerpos monoclonales dirigidos contra la proteína de pico de SARS-CoV-2; apéndice págs. 35-37). La evaluación REGN-COV2 está en curso y no se informa aquí.

La asignación aleatoria no fue estratificada, y se realizó por el personal local clínico o de investigación, utilizando una interfaz basada en web con ocultación de la asignación (apéndice págs. 33–34). Para algunos pacientes, la opción de plasma de convalecientes se declinó, o no estuvo disponible en el sitio del ensayo en el momento de la inscripción, o fue considerado en la opinión del médico de cabecera que estaba definitivamente contraindicado (por ejemplo, alergia moderada o grave conocida a los componentes sanguíneos). Estos pacientes no se incluyeron en la comparación de plasma de convalecencia versus atención habitual.

En un diseño factorial, los pacientes podían ser asignados al azar a otros grupos de tratamiento: (1) hidroxicloroquina, o dexametasona, o azitromicina, o lopinavir-ritonavir, o colchicina, versus atención habitual, y (2) aspirina versus atención habitual (apéndice págs. 33–34).

El ensayo también permitió una asignación al azar posterior para los pacientes con progresión del COVID-19 (evidencia de hipoxia y un estado hiperinflamatorio) a tocilizumab versus cuidado habitual. Los participantes y el personal local del estudio no estaban enmascarados al tratamiento asignado. Varios de estos grupos de tratamientos se agregaron o se eliminaron del protocolo durante el período en el que se evaluó el plasma convaleciente (apéndice págs. 29–34). El comité directivo del ensayo, los investigadores y todas las demás personas involucradas en el ensayo fueron enmascarados a los datos de resultado durante el ensayo.

Procedimientos

Se reclutaron y cribaron donantes de plasma convalecientes por los 4 servicios de sangre del Reino Unido: NHS Blood and Transplant, el Servicio de Transfusión de Sangre de Irlanda del Norte, el Servicio Nacional de Transfusión de Sangre de Escocia y el Welsh Blood Service (apéndice págs. 2–4, 29). Solo las donaciones de plasma que tenían demostrada una proporción de corte de 6 · 0 o más en el ensayo ELISA EUROIMMUN IgG dirigido a la glicoproteína de pico (PerkinElmer, Londres, Reino Unido), se suministraron para el ensayo RECOVERY (anexo pág. 29). Se ha demostrado que EUROIMMUN IgG se correlaciona bien con los ensayos de neutralización, y una muestra a una relación de corte de 6 · 0 o más, fue previamente demostrado que está asociada con títulos de anticuerpos neutralizantes de 1: 100 o más en el plasma convaleciente.²¹⁻²⁴ La FDA de los Estados Unidos ha determinado que el plasma convaleciente, con una muestra con EUROIMMUN hasta un punto de corte de 3 · 5 o más, califica como título alto y se puede utilizar para el tratamiento de los pacientes hospitalizados bajo una autorización de uso de emergencia.⁹

Los pacientes del grupo de plasma convaleciente recibieron dos unidades (275 ml [200-350]) por vía intravenosa, la primero lo antes posible después de la aleatorización y la segundo (de un donante diferente), al día siguiente y al menos 12 horas después de la primera.

Los primeros resultados de seguridad fueron registrados por el personal del sitio mediante un formulario en línea, 72 horas después de la asignación al azar (apéndice págs. 38-42). El personal del sitio completó un formulario de seguimiento en línea cuando los pacientes fueron dados de alta o si habían fallecido, a los 28 días después de la aleatorización, lo que hubiera ocurrido primero (apéndice págs. 43-49).

Se registró sobre la adherencia al tratamiento de ensayo asignado, la recepción de otro tratamiento contra el COVID-19, la duración de la internación, la recepción de tratamientos respiratorios o soporte renal, y el estado vital (incluida la causa de la muerte).

Además, se incluyeron los datos de los registros de la atención médica de rutina obtenida, incluida información sobre el estado vital al día 28 (con fecha y causa de muerte); el alta hospitalaria; y la recepción de soporte respiratorio o de terapia de reemplazo renal.

El estado serológico basal del SARS-CoV-2 para cada participante se determinó utilizando muestras de suero tomadas en el momento de la aleatorización. El análisis se realizó en un laboratorio central con un ELISA indirecto validado, en placa de 384 pocillos (apéndice p 29).²⁵ Los participantes fueron categorizados como seropositivos o seronegativos utilizando un umbral del ensayo predefinido, con una sensibilidad y especificidad del 99% o más en la detección de personas con infección por SARS-CoV-2, en al menos 20 días antes.²⁵

Resultados

Los resultados se evaluaron 28 días después de la asignación al azar, con análisis adicionales especificados a los 6 meses. El resultado primario fue la mortalidad por todas las causas.

Los resultados secundarios fueron el tiempo hasta el alta hospitalaria y, en pacientes que no estaban recibiendo ventilación mecánica en la aleatorización, la recepción posterior de ventilación mecánica invasiva (incluida membrana de oxigenación extracorpórea) o muerte.

Los resultados preespecificados subsidiarios incluyeron la recepción de ventilación, el momento de cese exitoso de la ventilación mecánica invasiva (definido como la eliminación de la ventilación mecánica invasiva dentro de, y supervivencia a, 28 días), y el uso de diálisis renal o hemofiltración.

Los resultados de seguridad preespecificados estaban relacionados con los eventos adversos a las transfusiones a las 72 horas luego de la aleatorización (empeoramiento del estado respiratorio, sospecha de reacción transfusional, fiebre, hipotensión, hemólisis y eventos trombóticos), mortalidad por causas específicas y arritmias cardíacas mayores.

La información sobre las reacciones adversas graves al plasma convaleciente se recolectó en través del Esquema de Hemovigilancia Efectos adversos Graves de las Tranfusiones del NHS.

Análisis estadístico

De acuerdo con el plan de análisis estadístico, se realizó una comparación por intención de tratar entre los pacientes en el grupo de plasma convaleciente y en los del grupo de atención habitual, en los cuales el plasma convaleciente estuvo disponible y fue adecuado como tratamiento. Para el resultado primario de mortalidad a 28 días, el rango logarítmico observado menos el esperado estadísticamente y su varianza se utilizaron tanto para probar la hipótesis nula de curvas de supervivencia iguales (es decir, la prueba de rango logarítmico) y para calcular la estimación de un paso de la razón de la tasa de la mortalidad promedio. Usamos curvas de supervivencia Kaplan-Meier para mostrar la mortalidad acumulada durante el período de 28 días. Usamos métodos similares para analizar el tiempo para el alta hospitalaria y el cese exitoso de la ventilación mecánica invasiva, con los pacientes que fallecieron en el hospital censurados a la derecha el día 29. La mediana del tiempo hasta el alta fue derivada de las estimaciones de Kaplan-Meier.

Para el resultado secundario compuesto preespecificado de progresión a ventilación mecánica invasiva o muerte dentro de los 28 días (en aquellos no recibían ventilación mecánica invasiva en el momento de la asignación al azar) y los resultados clínicos subsidiarios de recepción de ventilación y uso de hemodiálisis o hemofiltración, las fechas precisas no estaban disponibles por lo que, en su lugar, se estimó el índice de riesgo.

Los análisis preespecificados del resultado primario fueron realizados en 7 subgrupos definidos por características en la asignación al azar: edad, sexo, etnia, soporte respiratorio recibido, días desde el inicio de los síntomas, uso de corticosteroides y presencia de anticuerpos anti-SARS-CoV-2. Los efectos observados dentro de estos subgrupos de las categorías se compararon mediante una prueba de χ^2 . El análisis de subgrupos de acuerdo con estas características de línea de base también se realizó para los resultados secundarios. Los análisis exploratorios post-hoc del resultado primario incluyeron el examen por días desde el inicio de los síntomas, utilizando 4 subcategorías en lugar de las 2 preespecificadas, y el nivel de soporte respiratorio subdividiendo el grupo de sólo oxígeno en tres subcategorías.

A finales del 2020, una nueva variante del SARS-CoV-2, denominada B.1.1.7, con múltiples sustituciones en el dominio de unión al receptor de la glicoproteína pico, surgió en el sureste de Inglaterra y creció rápidamente hasta convertirse en la variante del virus dominante en todo el Reino Unido.²⁶ El plasma de individuos convalecientes infectados antes de la aparición de la variante B.1.1.7 muestra una modesta reducción en la capacidad de neutralizar a la variante B.1.1.7 en comparación con las variantes anteriores del virus SARS-CoV-2.²⁷

La importancia clínica de esta reducción in vitro de la neutralización se desconoce. Para evaluar si hubo evidencia de una diferencia en la efectividad de los pacientes con plasma de convalecientes antes y después de la emergencia de B.1.1.7, se realizó un análisis exploratorio adicional post-hoc del resultado primario, comparando los efectos en pacientes asignados al azar antes del 1 de diciembre del 2020, con aquellos asignados al azar desde el 1 de diciembre del 2020 en adelante.²⁶

Los análisis de sensibilidad adicionales incluyeron un análisis restringiendo el resultado primario a pacientes con un resultado positivo de una prueba de PCR para SARS-COV-2, y se repitió el análisis de los resultados primarios y secundarios de los subgrupos, por la presencia de anticuerpos anti-SARS-CoV-2, después del ajuste por edad. El ajuste de edad se hizo porque los pacientes seronegativos, asignados al grupo de plasma convaleciente, eran un poco más jóvenes que los asignados al grupo de atención habitual, mientras que, los pacientes seropositivos, asignados al grupo de plasma convaleciente, fueron ligeramente mayores que los asignados al grupo de atención habitual.

Un análisis exploratorio final preespecificado estimó si el efecto de la asignación al plasma convaleciente varió dependiendo de si el paciente estaba simultáneamente asignado a azitromicina (el único otro tratamiento del que ya se han informado sus resultados y a los que número de pacientes podría haber sido asignado al él, al mismo tiempo que fueron asignados aleatoriamente para recibir plasma de convalecencia o cuidados habituales).

Las estimaciones de las tasas y razones de riesgo se muestran con IC del 95%. Todos los valores p son de a dos lados y se muestran sin ajuste para pruebas múltiples. La base de datos completa está en manos del equipo del ensayo que reunió los datos de los sitios de prueba e hizo los análisis en el Departamento de Salud de la Población de Nuffield, Universidad de Oxford.

Para el resultado primario de mortalidad a 28 días, los resultados de RECOVERY se incluyeron posteriormente en un metaanálisis de los resultados de todos los ensayos anteriores aleatorizados de plasma convaleciente, versus atención habitual en los pacientes con COVID-19. Para cada ensayo, comparamos el número observado de muertes entre los pacientes asignados a plasma convaleciente con el número esperado si todos los pacientes estuvieran en un riesgo similar (es decir, calculamos el observado, menos el estadístico esperado [$o - e$], y su varianza [v]). Para RECOVERY, estos se tomaron como el log-rank observado menos la estadística esperada y su varianza, pero para otros ensayos, donde el momento exacto de cada muerte no estuvo disponible, estos se calcularon a partir de fórmulas estándar para tablas de contingencia 2×2 . Luego combinamos los resultados de la prueba utilizando el logaritmo de la tasa de mortalidad calculada como el promedio ponderado de varianza inversa S / V con varianza $1 / V$ (y por lo tanto con 95% CI $S / V \pm 1.96 / \sqrt{V}$), donde S es la suma de todos los ensayos de ($O - E$) y V es la suma de todos los ensayos de v . Los análisis se realizaron con SAS (versión 9.4) y R (versión 3.4).

Como se indica en el protocolo, los tamaños de muestra apropiados no se pudieron estimar cuando se planificó el ensayo al comienzo de la pandemia del COVID-19. Durante el ensayo, los datos externos sugirieron que cualquier beneficio de las terapias basadas en anticuerpos podrían ser más altas en pacientes que no hubieran provocado una respuesta de sus propios anticuerpos adecuada.¹⁴ En consecuencia, aunque todavía enmascarado a los resultados del ensayo, el comité directivo de RECOVERY determinó que el ensayo debía inscribir suficientes pacientes para proporcionar al menos el 90%

de potencia a un valor p bilateral de 0,01, para detectar una reducción proporcional en la mortalidad a 28 días de un quinto de los pacientes con y, por separado, sin anticuerpos detectables contra el SARS-CoV-2 en la aleatorización (apéndice p 34).

El 7 de enero de 2021, el comité de monitoreo de datos independiente hizo una revisión de rutina de los datos y recomendó a los investigadores principales, que hicieran una pausa en el reclutamiento para la comparación de plasma convaleciente, en aquellos pacientes que recibían ventilación mecánica invasiva (incluida la oxigenación por membrana extracorpórea) en el momento de la aleatorización. Al mismo tiempo, el comité recomendó que el reclutamiento de la comparación de plasma convaleciente, continúe para todos los demás pacientes elegibles.

El 14 de enero de 2021, el comité de seguimiento de datos hizo otra revisión de rutina de los datos y notificó a los investigadores principales, que no había pruebas convincentes de que el continuar el reclutamiento proporcionaría pruebas concluyentes de un beneficio valioso sobre la mortalidad, ya sea en general o en cualquier subgrupo preespecificado. El comité recomendó que el reclutamiento a la porción de plasma convaleciente del estudio debía cesar y el seguimiento debía completarse.

La inscripción de pacientes a la comparación de plasma convaleciente se cerró el 15 de enero del 2021 y se hizo público un resultado preliminar para el resultado primario. El ensayo está registrado con ISRCTN, 50189673, y ClinicalTrials.gov, NCT04381936.

Papel de la fuente de financiación

Los patrocinadores del ensayo no tuvieron ningún papel en el diseño del ensayo, la recopilación y el análisis de datos, la interpretación de datos o la redacción del informe.

Resultados

Entre el 28 de mayo del 2020 y el 15 de enero del 2021, 13.127 (81%) de 16.287 pacientes inscritos en el ensayo RECOVERY fueron elegibles para recibir plasma convaleciente (**figura 1**). 1569 (12%) fueron asignados aleatoriamente al grupo del REGN-COV-2 y no están incluidos en los análisis informados aquí. De los 11.558 pacientes restantes, 5795 (50%) fueron asignado aleatoriamente al grupo de plasma convaleciente y 5763 (50%) al grupo de atención habitual. La edad media de los pacientes fue de 63,5 (DE 14,7) años, y la mediana del tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la asignación al azar fue de 9 días (IQR 6-12; **tabla 1**; apéndice página 51). En la asignación al azar, 617 (5%) de 11.558 pacientes estaban recibiendo ventilación mecánica invasiva, 10.044 (87%) estaban recibiendo oxígeno solo (con o sin soporte respiratorio no invasivo) y 897 (8%) no estaban recibiendo oxigenoterapia (apéndice página 51). 10681 (92%) de 11.558 pacientes estaban recibiendo corticosteroides en el momento de la asignación al azar. Por casualidad, una proporción un poco menor de hombres fueron asignados aleatoriamente al grupo de plasma convaleciente que el grupo de atención habitual, por lo que se proporcionan análisis de regresión de Cox ajustados por sexo (apéndice página 57), que son casi idénticos a los principales resultados mostrados.

Se dispuso de los resultados de la serología inicial para 9564 (83%) de 11.558 pacientes, de los cuales 3676 (38%) tenían anticuerpos negativos para SARS-CoV-2 (apéndice p 51). Los pacientes tenían más probabilidades de ser seronegativos si eran mayores, mujeres, blancos, si tenían síntomas de menor duración, si estaban recibiendo apoyo respiratorio menos intensivo, o si tenían ARN negativo por PCR de SARS-CoV-2 (apéndice p 52). Hubo un desequilibrio en la disponibilidad de una muestra con una serología basal, con más muestras faltantes en el grupo de atención habitual (**tabla 1**).

En el grupo de plasma convaleciente, 4657 (80%) de 5795 pacientes recibieron dos unidades, 644 (11%) recibieron una sola unidad, y 494 (9%) no recibieron unidades (apéndice p 53). Dos (<1%) pacientes recibieron ambas unidades de plasma de convalecencia del mismo donante. En el grupo de atención habitual, 17 (<1%) de 5763 pacientes recibieron plasma de convalecencia. Para los pacientes en los que el momento de la emisión de la unidad de plasma de convaleciente era conocido por el laboratorio transfusional, 5030 (96%) de 5217 pacientes tuvieron su primera unidad de plasma que fue emitida dentro de las 36 horas posteriores a la asignación al azar. El uso de corticosteroides y remdesivir después de la asignación al azar fue similar entre los dos grupos (apéndice p 53).

Un poco menos pacientes recibieron tocilizumab o sarilumab en el grupo de plasma convaleciente (447 [8%] de 5795) que en el grupo de atención habitual (589 [10%] de 5763 pacientes; apéndice p 53). Los datos de los resultados primarios y secundarios eran conocidos por el 99% de los pacientes asignados al azar.

No hubo diferencia significativa en la mortalidad a 28 días entre los dos grupos: 1399 (24%) de 5795 pacientes murieron en el grupo de plasma convaleciente y 1408 (24%) de 5763 pacientes murieron en el grupo de atención habitual (razón de tasas 1 · 00, 95% CI 0 · 93–1 · 07; $p = 0 · 95$; **Figura 2**). Nosotros observamos resultados similares en todos los subgrupos, sin buena evidencia de heterogeneidad del efecto en cualquiera de los subgrupos preespecificado (**figura 3**) o en el análisis exploratorio post-hoc de los subgrupos (apéndice p 59) (todos los valores de p eran $> 0,05$). Los resultados fueron similares en los análisis restringidos a los pacientes con una prueba de SARS-CoV-2 positiva (razón de tasas 1 · 00, 95% CI 0 · 93–1 · 08; $p = 0 · 93$) y no hubo evidencia de que la relación de tasas difiriera dependiendo de la asignación a azitromicina ($p > 0,1$). Aunque la mortalidad a los 28 días fue mayor en los pacientes que fueron seronegativos en el momento de la aleatorización, el efecto proporcional de la asignación al plasma de convalecencia a los 28 días sobre la mortalidad, fue similar en los pacientes seropositivos (575 [19%] de 3078 pacientes en el grupo de plasma convaleciente, frente a 501 [18%] de 2810 pacientes en el grupo de atención habitual; razón de tasas 1 · 06, 95% CI 0 · 94–1 · 19) y los pacientes seronegativos (642 [32%], de 2016 pacientes en el grupo de plasma convaleciente frente a 558 [34%] de 1660 pacientes en el grupo de atención habitual; razón de tasas 0 · 96, 95% CI 0 · 85–1 · 07; **figura 3**; apéndice p. 60).

En otros 10 ensayos aleatorizados informados, que incluye n un total de 1495 pacientes hospitalizados con COVID-19, con 218 que murieron, el plasma convaleciente se asoció con una reducción no significativa de la mortalidad (razón de tasas 0 · 77, 95% CI 0 · 57–1 · 04; $p = 0 · 08$; **figura 4**).¹¹⁻²⁰ Después de la inclusión de los resultados de RECOVERY en este metaanálisis (que incluye casi 8 veces más pacientes, y más de 11 veces los eventos combinados de los otros ensayos), la razón de la tasa de mortalidad fue 0,98 (IC del 95% 0 · 91–1 · 06; $p = 0,63$; **Figura 4**).

El tiempo medio hasta el alta fue de 12 días en el grupo de plasma convaleciente y 11 días en el grupo de atención habitual (IQR 6 a > 28 en ambos grupos); los pacientes en el grupo de plasma convaleciente tenía una probabilidad similar de ser dados de alta con vida dentro de los 28 días, en comparación con el grupo de atención habitual (3832 [66%] de 5795 pacientes en el grupo de plasma convaleciente frente a 3822 [66%] de 5763 pacientes en el grupo de atención habitual; ratio de tasas 0 · 99, 95% CI 0 · 94 a 1 · 03; $p = 0,57$; **Tabla 2**).

De los pacientes que no estaban recibiendo ventilación mecánica invasiva al inicio del estudio, el número de pacientes que progresaron al resultado secundario preespecificado compuesto de ventilación mecánica invasiva o la muerte fue similar en los dos grupos (1568 [29%] de 5493 pacientes en el grupo de plasma convaleciente versus 1568 [29%] de 5448 pacientes en el grupo de atención habitual; cociente de tasas 0 · 99, IC del 95%: 0 · 93 a 1 · 05; $p = 0 · 79$; **Tabla 2**). Para ambos resultados secundarios, hubo alguna evidencia de heterogeneidad para los pacientes con resultados positivos de la prueba de anticuerpos contra SARS-CoV-2, con ligeramente más resultados con plasma convaleciente en pacientes que fueron seronegativos al inicio del estudio, en comparación con los que fueron seropositivos (apéndice págs. 61–62). Debido a un ligero desequilibrio de edad entre los grupos de tratamiento para ambos pacientes seropositivos y seronegativos, se realizó un análisis exploratorio que incluyó el ajuste por la edad, que redujo marginalmente la aparente heterogeneidad (heterogeneidad $p = 0,02$ para ambos resultados secundarios después del ajuste de edad). Los resultados fueron consistentes en todos los demás subgrupos preespecificados de pacientes.

No hubo diferencias significativas en los resultados clínicos subsidiarios preespecificados de uso de la ventilación, del cese exitoso de la ventilación mecánica invasiva, o de la progresión al uso de terapia de reemplazo renal (**tabla 2**), o en la mortalidad por causas específicas (apéndice p. 54).

Dentro de las primeras 72 h después de la aleatorización, se notificaron reacciones adversas severas en 16 pacientes ($< 1\%$) de 5795 pacientes en el grupo de plasma convaleciente y 2 ($< 1\%$) de 5.763 pacientes en el grupo de atención habitual. La frecuencia de empeoramiento repentino del estado respiratorio, temperatura superior a 39°C o un aumento de temperatura de 2°C o superior por encima de la línea de base, hipotensión repentina, clínica la hemólisis y los episodios trombóticos fueron muy similares en los dos grupos (apéndice p 55). Tampoco observamos diferencias significativas en la frecuencia de las principales arritmias cardíacas (apéndice p. 56). 13 pacientes que recibieron plasma convaleciente tuvieron reportes de transfusionales graves en el esquema de hemovigilancia: 9 pacientes con reacciones

pulmonares (ninguna fue considerada una lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión, incluyendo 3 muertes posiblemente relacionadas con la transfusión), y 4 pacientes con reacciones con fiebre, alergia o hipotensión grave (todas las cuales se recuperaron).

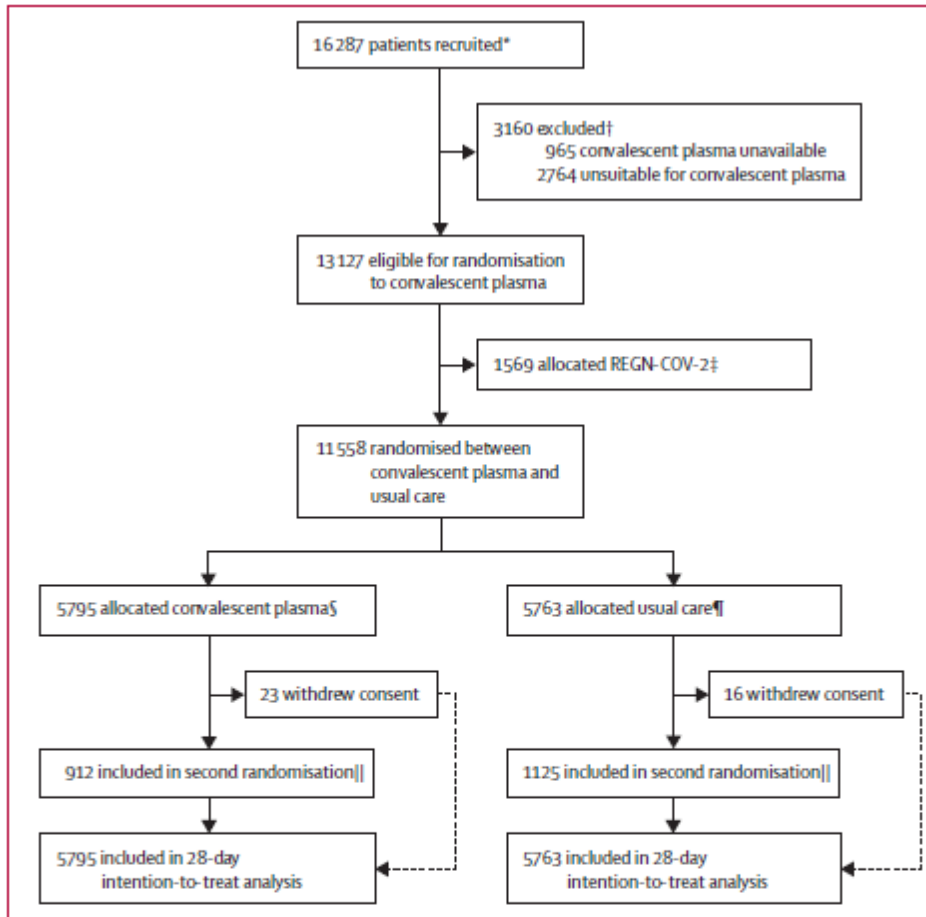


Figure 1: Trial profile

*Number recruited overall during period that patients could be recruited into convalescent plasma comparison.
 †Reasons for exclusion are not mutually exclusive. ‡Patients in the group are not included in the analyses of this study. §5301 of 5795 patients with completed follow-up at time of analysis received convalescent plasma. ¶17 of 5763 patients with completed follow-up at time of analysis received convalescent plasma. ||A second randomisation to tocilizumab versus usual care in patients with hypoxia and C-reactive protein ≥ 75 mg/L was introduced in protocol version 4.0; 426 patients in the convalescent plasma group were randomly assigned to receive tocilizumab with 486 randomly assigned to receive usual care alone; 573 patients in the usual care group were randomly assigned to receive tocilizumab with 552 randomly assigned to receive usual care alone.

	Convalescent plasma group (n=5795)	Usual care group (n=5763)
Mean age, years	63.5 (14.7)	63.4 (14.6)
Age groups		
<70*	3705 (64%)	3748 (65%)
70-79	1310 (23%)	1281 (22%)
≥80	780 (13%)	734 (13%)
Sex		
Men	3643 (63%)	3787 (66%)
Women†	2152 (37%)	1976 (34%)
Ethnicity		
White	4493 (78%)	4421 (77%)
Black, Asian, and minority ethnic	833 (14%)	887 (15%)
Unknown	469 (8%)	455 (8%)
Median number of days since symptom onset	9 (6-12)	9 (6-12)
Median number of days since admission to hospital	2 (1-3)	2 (1-4)
Respiratory support received		
No oxygen received	442 (8%)	455 (8%)
Oxygen only‡	5051 (87%)	4993 (87%)
Invasive mechanical ventilation	302 (5%)	315 (5%)
Previous diseases		
Diabetes	1535 (26%)	1569 (27%)
Heart disease	1267 (22%)	1309 (23%)
Chronic lung disease	1385 (24%)	1328 (23%)
Tuberculosis	20 (<1%)	23 (<1%)
HIV	17 (<1%)	19 (<1%)
Severe liver disease§	70 (1%)	72 (1%)
Severe kidney impairment¶	323 (6%)	293 (5%)
Any of the above	3203 (55%)	3222 (56%)

(Table 1 continues in next column)

	Convalescent plasma group (n=5795)	Usual care group (n=5763)
(Continued from previous column)		
SARS-CoV-2 PCR test result		
Positive	5593 (97%)	5566 (97%)
Negative	126 (2%)	116 (2%)
Unknown	76 (1%)	81 (1%)
Patient SARS-CoV-2 antibody test result		
Positive	3078 (53%)	2810 (49%)
Negative	2016 (35%)	1660 (29%)
Missing	701 (12%)	1293 (22%)
Corticosteroids received		
Yes	5370 (93%)	5311 (92%)
No	391 (7%)	413 (7%)
Not recorded	34 (1%)	39 (1%)
Other randomised treatments		
Lopinavir-ritonavir	5 (<1%)	14 (<1%)
Dexamethasone	3 (<1%)	3 (<1%)
Hydroxychloroquine	1 (<1%)	0
Azithromycin	587 (10%)	585 (10%)
Colchicine	792 (14%)	791 (14%)
Aspirin	1266 (22%)	1207 (21%)
Data are mean (SD), n (%), or median (IQR). *Includes 26 children (<18 years). †Includes 28 pregnant women. ‡Includes non-invasive ventilation. §Defined as requiring ongoing specialist care. ¶Defined as estimated glomerular filtration rate <30 mL/min per 1.73 m ² .		
Table 1: Baseline characteristics		

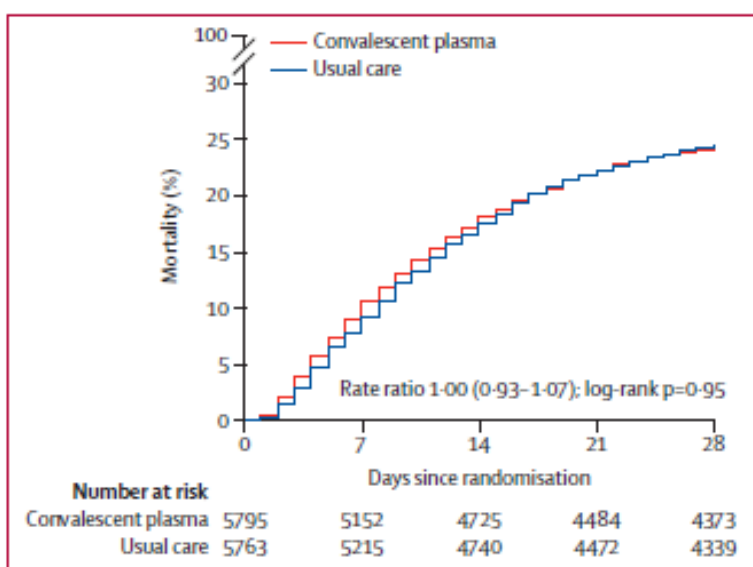


Figure 2: Effect of allocation to convalescent plasma on 28-day mortality

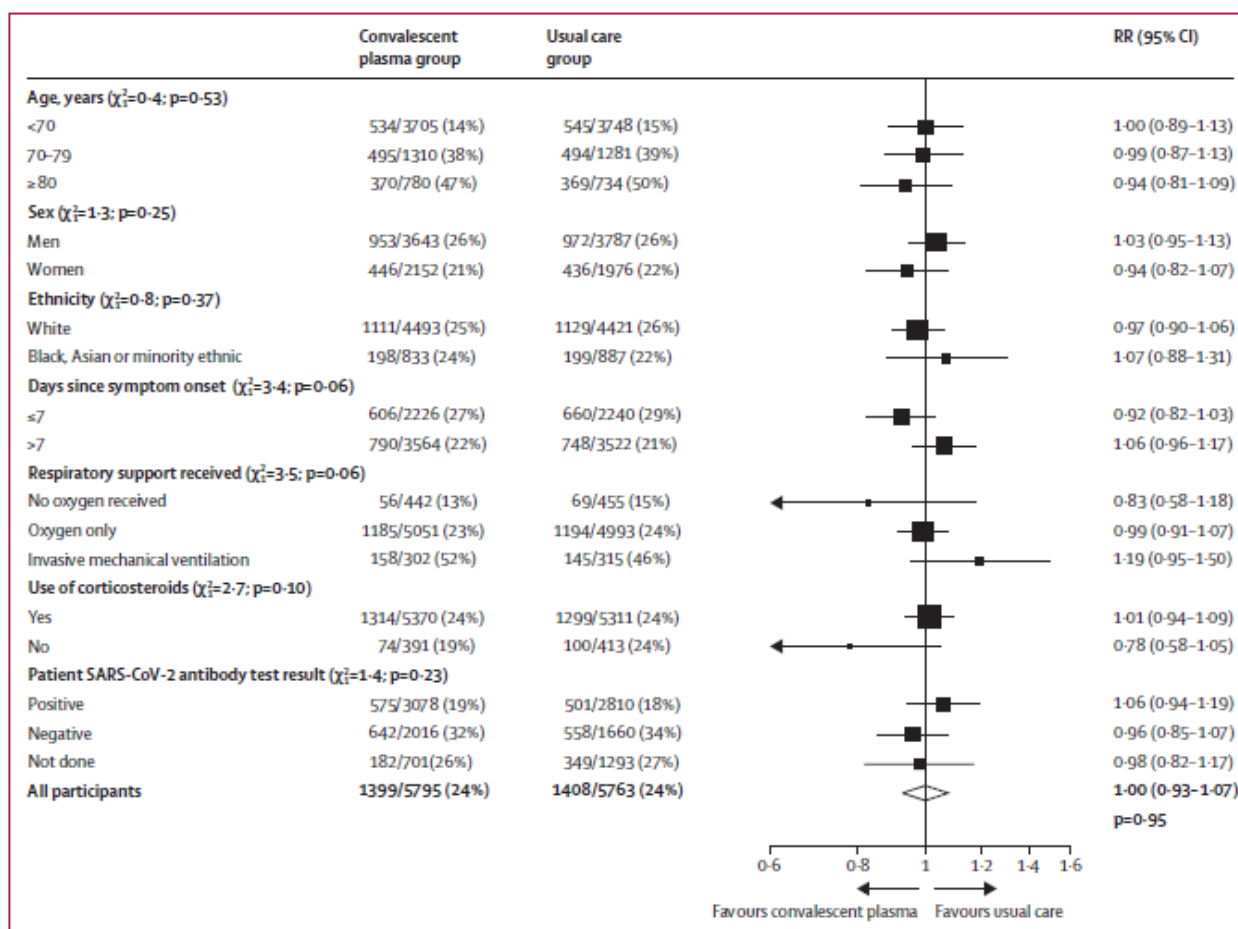


Figure 3: Effect of allocation to convalescent plasma on 28-day mortality by prespecified characteristics at randomisation

The ethnicity, days since onset, and use of corticosteroids subgroups exclude those with missing data, but these patients are included in the overall summary.

Information on use of corticosteroids was collected from June 18, 2020, onwards following announcement of the results of the dexamethasone comparison from the RECOVERY trial. RR=rate ratio.

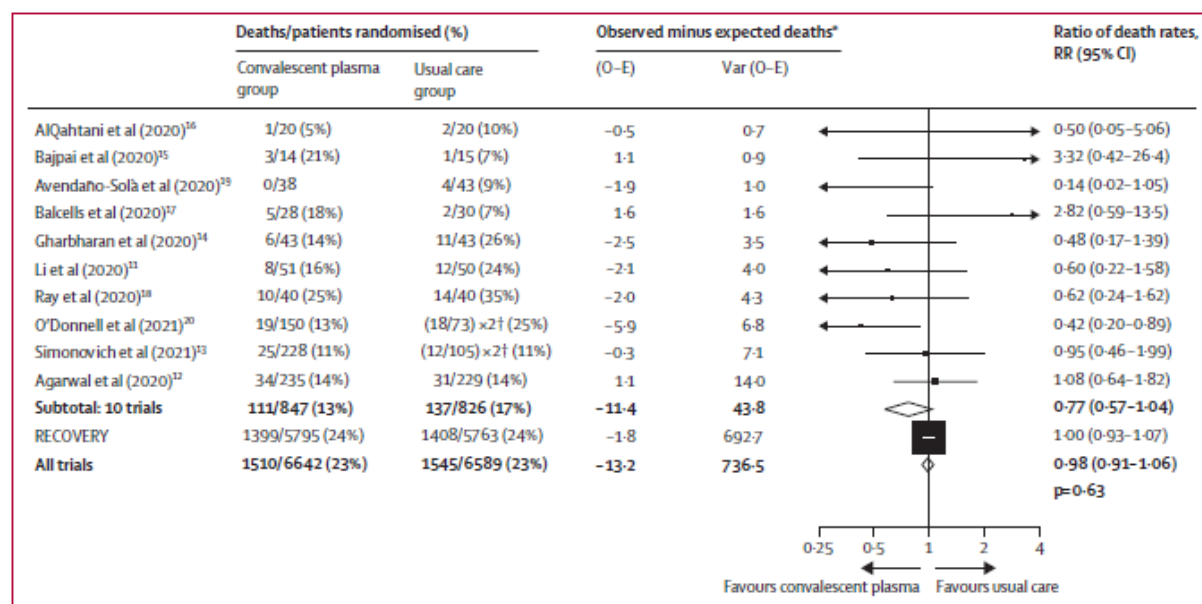


Figure 4: Meta-analysis of mortality in RECOVERY and other trials

O-E=observed-expected. Var=variance. RR=rate ratio. *Log-rank O-E for RECOVERY, O-E from 2 x 2 contingency tables for the other trials. RR is calculated by taking ln rate ratio to be (O-E)/V with normal variance 1/V, where V=Var (O-E). Subtotals or totals of (O-E) and of V yield inverse-variance weighted averages of the ln rate ratio values. \dagger For balance, controls in the 2:1 studies count twice in the control totals and subtotals, but do not count twice when calculating their O-E or V values. Heterogeneity between RECOVERY and ten previous trials combined, $\chi^2=2.7$ ($p=0.10$).

	Convalescent plasma group (n=5795)	Usual care group (n=5763)	RR (95% CI)	p value
Primary outcome				
Mortality at 28 days	1399 (24%)	1408 (24%)	1.00 (0.93 to 1.07)	0.95
Secondary outcomes				
Median duration of hospitalisation, days	12 (6 to >28)	11 (6 to >28)	--	--
Discharged from hospital within 28 days	3832 (66%)	3822 (66%)	0.99 (0.94 to 1.03)	0.57
Invasive mechanical ventilation or death*	1568/5493 (29%)	1568/5448 (29%)	0.99 (0.93 to 1.05)	0.79
Invasive mechanical ventilation	678/5493 (12%)	690/5448 (13%)	0.97 (0.88 to 1.08)	0.61
Death	1241/5493 (23%)	1263/5448 (23%)	0.97 (0.91 to 1.04)	0.46
Subsidiary outcomes				
Use of ventilation†	885/3564 (25%)	876/3441 (25%)	0.98 (0.90 to 1.06)	0.55
Non-invasive ventilation	856/3564 (24%)	845/3441 (25%)	0.98 (0.90 to 1.06)	0.60
Invasive mechanical ventilation	229/3564 (6%)	238/3441 (7%)	0.93 (0.78 to 1.11)	0.41
Successful cessation of invasive mechanical ventilation‡	85/302 (28%)	108/315 (34%)	0.79 (0.59 to 1.05)	0.11
Renal replacement therapy§	250/5707 (4%)	241/5697 (4%)	1.04 (0.87 to 1.23)	0.69

Data are n (%), median (IQR) or n/N (%). RR=rate ratio for the outcomes of 28-day mortality, hospital discharge, and successful cessation of invasive mechanical ventilation, and risk ratio is calculated for all other outcomes. *Analyses exclude those on invasive mechanical ventilation at randomisation. †Analyses exclude those on invasive or non-invasive ventilation at randomisation. ‡Analyses exclude those not receiving invasive mechanical ventilation at randomisation. §Analyses exclude those on renal replacement therapy at randomisation.

Table 2: Primary, secondary, and subsidiary outcomes

Discusión

Los resultados de este gran ensayo aleatorizado muestran que el plasma convaleciente no mejoró la supervivencia u otros resultados clínicos en pacientes hospitalizados con COVID-19. Los resultados fueron consistentes en todos los subgrupos de edad, sexo, etnia, duración de los síntomas antes de la aleatorización, nivel de asistencia respiratoria recibidos en la asignación al azar y uso de corticosteroides.

Los resultados son consistentes con la evidencia de los ensayos aleatorizados previamente informados de pacientes hospitalizados tratados plasma convaleciente con COVID-19,¹¹⁻²⁰ sin evidencia de un beneficio de supervivencia cuando estos resultados se combinan (**figura 4**).

Se ha sugerido que los beneficios del plasma de convalecencia dependen del título de anticuerpos neutralizantes transfundido, y que el uso de plasma con títulos más bajos podría explicar los resultados de los ensayos aleatorizados previos. En RECOVERY, todo el plasma de convalecencia se suministró a través del Servicio de Sangre del Reino Unido, que utiliza procesamiento de laboratorio estandarizado.

Se eligieron donantes convalecientes en base a concentraciones de IgG anti-S elevadas, utilizando un ELISA que ha demostrado una buena correlación con los anticuerpos neutralizantes.²²⁻²⁴ Utilizamos una muestra de EUROIMMUN, con un corte de 6.0 para que el plasma califique para su uso en esta prueba, que es sustancialmente mayor que el límite de 3.5 que la FDA de Estados Unidos reconoce como un título alto.⁹ Casi todos los participantes recibieron plasma de dos donantes diferentes para aumentar las posibilidades de que al menos uno contuviera concentraciones más altas de anticuerpos neutralizantes.

La presencia de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 en receptores en el momento de la transfusión con plasma convaleciente, también se ha citado como una posible razón para la ausencia de un efecto beneficioso.¹⁴ En este ensayo encontramos que el 38% de los pacientes eran seronegativos en el momento de la aleatorización, y, aunque tuvieron un riesgo de muerte marcadamente más alto en 28 días que los pacientes que fueron seropositivos en la aleatorización, no observamos un beneficio en la supervivencia significativo del plasma de convalecencia en estos pacientes.

Nuestros resultados no excluyen la posibilidad de pequeñas mejoras en la probabilidad de alta exitosa desde el hospital el día 28 o de la progresión a ventilación mecánica invasiva o muerte en pacientes seronegativos que recibieron plasma de convalecencia. Sin embargo, los resultados de estos resultados secundarios en un subgrupo deben ser interpretados con precaución dadas las múltiples pruebas. Además, cuando se realizó un análisis ajustado por edad, la heterogeneidad aparente se redujo ligeramente.

También se ha sugerido que las terapias basadas en anticuerpos podrían ser más eficaces en las primeras etapas de COVID-19, cuando domina la replicación viral.^{10,28} No identificamos un beneficio del plasma convaleciente cuando los pacientes estaban estratificados por el tiempo desde el inicio de la enfermedad en el análisis principal o en los análisis exploratorios, que subdividieron a los participantes sobre la base del inicio de la enfermedad. Es de destacar que no identificamos un beneficio de mortalidad en el subgrupo de pacientes asignados a plasma convaleciente 4 días o menos después del inicio de la enfermedad, que por sí mismo comprendió más pacientes que el número total de pacientes inscritos en todos los demás ensayos de plasma de convalecientes combinados. Sin embargo, RECOVERY solo incluyó pacientes ingresados en el hospital; por lo tanto, el ensayo no aborda si el plasma convaleciente tiene algún beneficio si se administra temprano después de la infección por SARS-CoV-2 y antes del inicio de una enfermedad significativa. Esa pregunta aún no ha sido probada de manera robusta un grupo lo suficientemente grande de pacientes en ensayos controlados aleatorios.²⁸

Después de la asignación aleatoria para recibir plasma convaleciente, los pacientes con hipoxia y un aumento de la proteína C reactiva (≥ 75 mg / L) fueron elegibles para una segunda asignación para recibir atención habitual o atención habitual más tocilizumab. Aunque una proporción ligeramente menor de pacientes a los que se les asignó plasma de convalecencia (8%), posteriormente recibieron tocilizumab, que los pacientes asignados a la atención habitual (10%; apéndice p 53), y aunque el propio tocilizumab reduce la mortalidad a los 28 días en aproximadamente un 15%,¹ esta diferencia fue demasiado pequeño para haber tenido algún efecto material en nuestra estimación del efecto del plasma convaleciente en la mortalidad (diferencia estimada del 0,1% en la mortalidad a los 28 días).

El SARS-CoV-2 es un virus de ARN con variabilidad antigénica. Es probable que la eficacia del plasma convaleciente dependa de la coincidencia entre el anticuerpo específico de la cepa contra el SARS-CoV-2 en el plasma del donante transfundido, y la variante del virus que causó la infección en el receptor. En diciembre de 2020, se detectó una nueva variante del SARS-CoV-2 (B.1.1.7) en el sureste y al este de Inglaterra, con una fecha más temprana de detección en septiembre del 2020. B.1.1.7 se extendió rápidamente para convertirse en la variante dominante del SARS-CoV-2, en la mayoría de las regiones del Reino Unido, para enero de 2021.²⁹ Aunque B.1.1.7 tiene cambios en la glicoproteína de pico que teóricamente podrían modificar la antigenicidad, se han notado sólo modestas reducciones en la neutralización con plasma convaleciente.²⁷ Consistente con esto, no identificamos ninguna evidencia de un efecto diferencial del plasma convaleciente antes y después de la aparición de B.1.1.7 en el Reino Unido (apéndice p. 59).

Durante una epidemia causada por un virus nuevo, el plasma convaleciente es un tratamiento atractivo porque podría estar disponible pocas semanas después del brote, mucho antes de que haya otras terapias dirigidas disponibles. En consecuencia, el plasma convaleciente se ha utilizado ampliamente para COVID-19 fuera de los ensayos clínicos, pero hasta ahora, no ha habido suficiente evidencia de ensayos aleatorios para evaluar de manera confiable su seguridad y eficacia.¹⁰ En RECOVERY, el mayor ensayo clínico de plasma de convalecencia para cualquier indicación infecciosa, no encontramos evidencia de que el plasma convaleciente de títulos altos mejore de la supervivencia u otros resultados clínicos preespecificados en los pacientes hospitalizados con COVID-19. Si el plasma de convaleciente podría beneficiar a otros grupos de pacientes, se desconoce, y necesitaría ser evaluado en otros ensayos clínicos aleatorizados con el poder estadístico adecuado.

Referencias

- 1 RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021; **397**: 1637–45.
- 2 RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; **384**: 693–704.
- 3 Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19—final report. *N Engl J Med* 2020; **383**: 1813–26.
- 4 Seow J, Graham C, Merrick B, et al. Longitudinal observation and decline of neutralizing antibody responses in the three months following SARS-CoV-2 infection in humans. *Nat Microbiol* 2020; **5**: 1598–607.
- 5 Li K, Huang B, Wu M, et al. Dynamic changes in anti-SARS-CoV-2 antibodies during SARS-CoV-2 infection and recovery from COVID-19. *Nat Commun* 2020; **11**: 6044.
- 6 Lee WS, Wheatley AK, Kent SJ, DeKosky BJ. Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. *Nat Microbiol* 2020; **5**: 1185–91.
- 7 Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, 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; **11**: 80–90.
- 8 Devasenapathy N, Ye Z, Loeb M, et al. Efficacy and safety of convalescent plasma for severe COVID-19 based on evidence in other severe respiratory viral infections: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2020; **192**: E745–55.
- 9 US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Letter of Authorization, Reissuance of Convalescent Plasma EUA. 2021. <https://www.fda.gov/media/141477/download> (accessed April 27, 2021).
- 10 Joyner MJ, Carter RE, Senefeld JW, et al. Convalescent plasma antibody levels and the risk of death from Covid-19. *N Engl J Med* 2021; **384**: 1015–27.
- 11 Li L, Zhang W, Hu Y, et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 2020; **324**: 460–70.
- 12 Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, et al. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *BMJ* 2020; **371**: m3939.
- 13 Simonovich VA, Burgos Pratx LD, Scibona P, et al. A randomized trial of convalescent plasma in Covid-19 severe pneumonia. *N Engl J Med* 2021; **384**: 619–29.

14 Gharbharan A, Jordans CCE, GeurtsvanKessel C, et al. Convalescent plasma for COVID-19. A randomized clinical trial. *medRxiv* 2020; published online July 3. <https://doi.org/10.1101/2020.07.01.20139857> (preprint).

15 Bajpai M, Kumar S, Maheshwari A, et al. Efficacy of convalescent plasma therapy compared to fresh frozen plasma in severely ill COVID-19 patients: a pilot randomized controlled trial. *medRxiv* 2020; published online Oct 27. <https://doi.org/10.1101/2020.10.25.20219337> (preprint).

16 AlQahtani M, Abdulrahman A, Almadani A, et al. Randomized controlled trial of convalescent plasma therapy against standard therapy in patients with severe COVID-19 disease. *medRxiv* 2020; published online Nov 4. <https://doi.org/10.1101/2020.11.02.20224303> (preprint).

17 Balcells ME, Rojas L, Le Corre N, et al. Early anti-SARS-CoV-2 convalescent plasma in patients admitted for COVID-19: a randomized phase II clinical trial. *PLoS Med* 2020; **18**: e1003415.

18 Ray Y, Paul SR, Bandopadhyay P, et al. Clinical and immunological benefits of convalescent plasma therapy in severe COVID-19: insights from a single center open label randomised control trial. *medRxiv* 2020; published online Nov 29. <https://doi.org/10.1101/2020.11.25.20237883> (preprint).

19 Avendaño-Solà C, Ramos-Martínez A, Muñoz-Rubio E, et al. Convalescent Plasma for COVID-19: a multicenter, randomized clinical trial. *medRxiv* 2020; published online Sept 29. <https://doi.org/10.1101/2020.08.26.20182444> (preprint).

20 O'Donnell MR, Grinsztejn B, Cummings MJ, et al. A randomized, double-blind, controlled trial of convalescent plasma in adults with severe COVID-19. *medRxiv* 2021; published online March 13. <https://doi.org/10.1101/2021.03.12.21253373> (preprint).

21 Harvala H, Mehew J, Robb ML, et al. Convalescent plasma treatment for SARS-CoV-2 infection: analysis of the first 436 donors in England, 22 April to 12 May 2020. *Euro Surveill* 2020; **25**: 2001260.

22 Patel EU, Bloch EM, Clarke W, et al. Comparative performance of five commercially available serologic assays to detect antibodies to SARS-CoV-2 and identify individuals with high neutralizing titers. *J Clin Microbiol* 2020; **59**: e02257-20.

23 Walker GJ, Naing Z, Ospina Stella A, et al. SARS coronavirus-2 microneutralisation and commercial serological assays correlated closely for some but not all enzyme immunoassays. *Viruses* 2021; **13**: 247.

24 Valdivia A, Torres I, Latorre V, et al. Inference of SARS-CoV-2 spike-binding neutralizing antibody titers in sera from hospitalized COVID-19 patients by using commercial enzyme and chemiluminescent immunoassays. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021; **40**: 485–94.

25 National Sars-CoV-2 Serology Assay Evaluation Group. Performance characteristics of five immunoassays for SARS-CoV-2: a head-to-head benchmark comparison. *Lancet Infect Dis* 2020; **20**: 1390–400.

26 Davies NG, Abbott S, Barnard RC, et al. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science* 2021; **372**: eabg3055.

Traducción: Ramiro Heredia (ramiroherediamd@gmail.com)