

## NEGATIVIZACIÓN DEL ARN VIRAL EN PACIENTES POSITIVOS PERSISTENTES A *SARS-COV-2* Y USO DE PLASMA DE CONVALECIENTES

Dr. Yoan Pérez Ojeda<sup>1\*</sup>  
MSc. Mildrey Jiménez López<sup>2</sup>  
Dr.C. Carlos Jorge Hidalgo Mesa<sup>3</sup>  
MSc. María Obdulia Benítez Pérez<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Universidad de Ciencias Médicas de las Fuerzas Armadas Revolucionarias. Hospital Manuel Fajardo Rivero. Servicio Medicina Interna. Santa Clara, Cuba. Correo electrónico: [yoanperez@infomed.sld.cu](mailto:yoanperez@infomed.sld.cu)

<sup>2</sup> Universidad de Ciencias Médicas de las Fuerzas Armadas Revolucionarias. Hospital Manuel Fajardo Rivero. Departamento Docencia. Santa Clara, Cuba. Correo electrónico: [mildreyjl@infomed.sld.cu](mailto:mildreyjl@infomed.sld.cu)

<sup>3</sup> Universidad de Ciencias Médicas de las Fuerzas Armadas Revolucionarias. Hospital Manuel Fajardo Rivero. Departamento Docencia. Santa Clara, Cuba. Correo electrónico: [carloshm@infomed.sld.cu](mailto:carloshm@infomed.sld.cu)

<sup>4</sup> Universidad de Ciencias Médicas de las Fuerzas Armadas Revolucionarias. Hospital Manuel Fajardo Rivero. Departamento Docencia. Santa Clara, Cuba. Correo electrónico: [mobdulia@infomed.sld.cu](mailto:mobdulia@infomed.sld.cu)

### RESUMEN

**Introducción:** actualmente no existe medicación específica contra el *SARS-CoV-2* y el tratamiento se basa fundamentalmente en medidas de soporte. La transfusión de plasma de convalecientes consiste en administración pasiva de anticuerpos policlonales, genera una respuesta inmune inmediata y podría ayudar a disminuir la carga viral si se administra adecuadamente.

**Objetivo:** describir estadía hospitalaria y negativización de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real en pacientes positivos persistentes con el uso de plasma de convalecientes.

**Métodos:** se realizó un estudio descriptivo transversal, prospectivo en 8 pacientes positivos *SARS-CoV-2* persistentes que recibieron transfusión de plasma de convalecientes, en el Hospital Comandante Manuel Fajardo Rivero de Santa Clara en el período de septiembre 2020 a noviembre 2020.

**Resultados:** el mayor por ciento de los casos necesitó solo una dosis de plasma de pacientes convalecientes para negativizar el PCR-TR. La estadía hospitalaria más frecuente fue de 14 a 19 días, representan la mitad del total los pacientes entre 20 y 31 días de estadía, el grupo de edad más representado fue el de 40 a 49 años de edad. El 62,50 % de los pacientes, 24 horas después de la administración de la última dosis de plasma de convalecientes logra resultados negativos de PCR-TR evolutivo.

**Conclusiones:** la estadía hospitalaria de pacientes positivos persistentes a *SARS-CoV-2* más repetida es entre 14 a 19 días, 24 horas después de la administración de la última dosis de plasma de convalecientes se logró resultados negativos de PCR-TR en la mayoría de los casos.

**Palabras clave:** pacientes persistentes, plasma de convalecientes, COVID-19, *SARS-CoV-2*, PCR-TR.

## I-INTRODUCCIÓN

El síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus (*SARS-CoV-2*) se originó en Wuhan, China en 2019 y es una pandemia de alcance mundial. La neumonía inducida por *SARS-CoV-2* es actualmente una de las principales causas de muerte de pacientes gravemente enfermos. A pesar de la investigación intensiva, aún no se ha descrito ninguna terapia probada para la enfermedad respiratoria grave que supere al soporte convencional. (1)

Mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RCP-TR) o comúnmente nombrado por sus siglas en inglés (PCR) de *polymerase chain reaction* se ha observado que los infectados presentan en su mayoría una alta carga viral durante los primeros días de iniciar la sintomatología, el pico de la carga viral en muestras nasales y orofaríngeas ocurre durante los primeros 5-6 días tras el inicio de síntomas y prácticamente desaparece al día 10 en la mayoría de los casos. A inicios del año 2020 se presentaron varios casos de persistencia de RCP-TR en pacientes post COVID-19, lo cual activó alarmas y preocupaciones. (2)

Una RCP-TR al *SARS-CoV-2* persistente puede ser definido como la replicación viral activa posterior a 14 días de la exposición y posiblemente no refleje una verdadera infección, ni una replicación viral activa, lo que significa que solo se trate de fragmentos de ácidos nucleicos del virus detectado en el test. (3,4,5,6)

La falta de un tratamiento antiviral comprobado ha llevado a los hospitales y los médicos a tratar la infección por *SARS-CoV-2* con plasma de convalecientes de la enfermedad, una estrategia de inmunización pasiva utilizada en la prevención y el tratamiento de enfermedades infecciosas desde principios del siglo XX, principalmente cuando no se obtienen vacunas o drogas específicas para contrarrestar infecciones emergentes. Varios estudios a principios de 2020, sugirieron que es una estrategia potencialmente eficaz para pacientes gravemente enfermos. (1,7, 8, 9) Además podría reducir la duración o la gravedad de la enfermedad en pacientes con infección que han presentado una respuesta inmunitaria subóptima y tiene especial interés para personas con deficiencias en la producción de anticuerpos. (10)

Los datos de diez pacientes críticos infectados con *SARS-CoV-2* en 3 hospitales de Wuhan sugirieron que la transfusión de plasma convaleciente con títulos de anticuerpos altos puede neutralizar eficazmente el *SARS-CoV-2*, sin eventos adversos graves. Existió beneficio clínico, incluida la resolución radiológica, la reducción de la carga viral y mejor supervivencia. (7,11,12)

Perotti C et al., (13) reflejan como objetivo secundario la observación de la negativización de la RCP-TR para virus *SARS-CoV-2* tempranamente en pacientes que recibieron plasma de convalecientes en comparación con pacientes que no lo recibieron. Un estudio multicéntrico en junio del 2020 concluye que el uso de plasma de sujetos convalecientes estuvo asociado al resultado negativo de la RCP-TR a las 72 horas en el 87,2 % de los casos y solo en el 37,5 % del grupo control, con  $P < 0.001$ . (14, 15)

El plasma de convalecientes (PC) se extrae de un individuo recuperado de una infección y constituye un medio de transferencia de anticuerpos para proporcionar inmunidad pasiva (anticuerpos neutralizantes y/o globulina). Su objetivo es brindar una respuesta inmune rápida hasta que el paciente pueda desarrollar su propia respuesta inmune activa con posibilidad de que exista una mejoría clínica. (16)

El mecanismo exacto del PC en COVID-19 no ha sido claramente identificado todavía. Sin embargo, estudios previos revelaron que su mecanismo de acción en otras infecciones virales, como los virus del

ébola y el sincitial respiratorio (VSR), es principalmente la neutralización viral. Los otros mecanismos son citotoxicidad celular inducida por anticuerpos, activación del complemento y fagocitosis. Los anticuerpos neutralizantes entregados con el plasma de convalecientes pueden proporcionar control de la carga viral. Los anticuerpos no neutralizantes también pueden contribuir a la profilaxis o mejorar la recuperación. (17)

El objetivo del estudio es describir la estadía hospitalaria y la negativización de la RCP-TR en pacientes positivos persistentes con el uso de plasma de convalecientes de COVID-19.

## II-MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo de serie de casos de 8 pacientes positivos persistentes a *SARS-CoV-2* diagnosticados por RCP-TR en hisopado nasofaríngeo y recibieron transfusión de plasma de convalecientes, en salas convencionales del Hospital Comandante Manuel Fajardo Rivero de Santa Clara en el período de septiembre 2020 a noviembre 2020.

La población estuvo constituida por 8 pacientes positivos persistentes a COVID-19 diagnosticados con el uso de RCP-TR para virus *SARS-CoV-2*, durante el período estudiado.

Recibieron tratamiento de acuerdo al protocolo nacional, 1 o 2 dosis de plasma de convaleciente, compatibilidad ABO.

Se realizó RCP-TR el día 14 de estadía hospitalaria para diagnóstico de positivos persistentes y se agregaron al protocolo de tratamiento transfusiones de plasma de pacientes convalecientes. Se administró 1 dosis de 300 ml a 5 casos y 2 dosis a 3 casos, estos últimos con intervalos irregulares en relación al número de días entre la primera y segunda transfusión.

Las variables empleadas se clasificaron de la siguiente forma:

-Epidemiológicas: grupos de edades, género, color de piel, grupo sanguíneo.

-Clínicas: estadía hospitalaria con RCP-TR positiva, horas post transfusión de plasma de convalecientes para la negativización de la RCP-TR.

Los métodos estadísticos empleados incluyeron análisis porcentual, frecuencias absolutas y porcentuales.

Fueron respetados los principios de la Declaración de Helsinki (18) de estudios en humanos. No hubo discriminación hacia los participantes por condición alguna, ni se aprovechó de ninguna forma de sujetos vulnerables, al igual fue respetada la privacidad de datos personales. Se contó con el consentimiento informado del paciente previo al uso de medicamentos y plasma de convalecientes declarado en el protocolo de tratamiento nacional.

## III-RESULTADOS

La Tabla 1 muestra la estadía hospitalaria de pacientes positivos persistentes a *SARS-CoV-2* por grupos de edades y sexo, por concepto todos sobrepasan los 14 días, el mayor por ciento se encontró de 14 a 19 días para un 37,50 %, se señala que representa la mitad del total de pacientes (50,0 %) los que estuvieron entre 20 y 31 días de estadía, solo un caso sobrepasó los 32 días. Predominó el sexo femenino sobre el masculino y discretamente el grupo de edad más representado fue el de 40 a 49 años de edad y solo hubo un caso mayor de 70 años.

Tabla 1 Estadía hospitalaria de pacientes positivos persistentes a *SARS-CoV-2* por grupos de edades y sexo

Estadía hospitalaria	Grupos de edades								(n=8)	%
	40-49		50-59		60-69		≥70			
	F	M	F	M	F	M	F	M		
14-19 días	1	0	1	0	1	0	0	0	3	37,50
20-25 días	1	0	0	0	0	0	0	1	2	25,00
26-31 días	1	0	0	0	0	1	0	0	2	25,00
32-37 días	0	0	1	0	0	0	0	0	1	12,50

La Tabla 2 representa tiempo entre la administración de la última dosis o única de plasma de convalecientes y negativización de la RCP-TR en pacientes positivos persistentes a *SARS-CoV-2*. El 62,50 % de los pacientes, lograron 24 horas después de la administración de la última dosis de plasma de convalecientes resultados negativos de la RCP-TR evolutiva, 3 con una única dosis y 2 en la segunda transfusión; 2 pacientes logran el objetivo a las 48 horas y solo 1 después de 72 horas.

Tabla 2 Tiempo entre la administración de la última dosis o única de plasma de convalecientes y negativización de RCP-TR en pacientes positivos persistentes a *SARS-CoV-2* por grupos de edades.

Horas para la negativización de RCP-TR	1 Dosis de plasma de convalecientes				2 Dosis de plasma de convalecientes				Total	
	40-49	50-59	60-69	≥70	40-49	50-59	60-69	≥70	(n=8)	%
24 Horas	1	1	1	0	0	0	1	1	5	62,50
48 Horas	2	0	0	0	0	0	0	0	2	25,00
72 Horas	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
> 72 Horas	0	0	0	0	0	1	0	0	1	12,50

Como se demuestra en la Tabla 3 fueron los grupos sanguíneos A<sup>+</sup> y O<sup>+</sup> los más representativos, pues constituyeron el 37,5 % respectivamente de la muestra estudiada. El 75% del total de casos con grupo sanguíneo O<sup>+</sup> negativizaron la RCP-TR 24 horas después de una dosis única de plasma de convalecientes.

Tabla 3 Tiempo entre la administración de la última dosis o única de plasma de convalecientes y negativización de RCP-TR en pacientes positivos persistentes a *SARS-CoV-2* por grupo sanguíneo.

Horas para la negativización de PCR-TR	1 Dosis de plasma de convalecientes			2 Dosis de plasma de convalecientes			Total	
	A <sup>+</sup>	O <sup>+</sup>	B <sup>+</sup>	A <sup>+</sup>	O <sup>+</sup>	B <sup>+</sup>	(n=8)	%
24 Horas	1	2	1	0	0	1	5	62,50
48 Horas	1	0	0	1	0	0	2	25,00
72 Horas	0	0	0	0	0	0	0	0
> 72 Horas	0	0	0	0	1	0	1	12,50

Durante el estudio se observó en la Tabla 4 que predominó el sexo femenino, así como el color de piel blanca, ambos para un 75 % de la muestra. El 66,7 % del total de los pacientes de tez blanca de la muestra lograron PCR-TR negativo 24 horas después de una única dosis de plasma de convalecientes y de dentro de ello el sexo femenino representó el 75 %. El 66,7 % del total de las féminas lograron negativizar el test de PCR en las primeras 24 horas de la administración de la última dosis de plasma de convalecientes.

Tabla 4 Tiempo entre la administración de la última dosis o única de plasma de convalecientes y negativización de RCP-TR en pacientes positivos persistentes a *SARS-CoV-2* por sexo y color de piel.

Horas para la negativización de PCR-TR	1 Dosis de plasma de convalecientes				2 Dosis de plasma de convalecientes				Total	
	Blanca		No Blanca		Blanca		No Blanca		(n=8)	%
	F	M	F	M	F	M	F	M		
24 Horas	3	1	0	0	0	0	1	0	5	62,50
48 Horas	0	0	1	0	0	1	0	0	2	25,00
72 Horas	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
> 72 Horas	0	0	0	0	1	0	0	0	1	12,50
										0

Jianghong A et al.,<sup>(2)</sup> en el estudio *Clinical characteristics of recovered COVID-19 patients with re-detectable positive RNA test* tras el reingreso hospitalario de 262 pacientes, no mostraron síntomas obvios o enfermedad progresiva. Los resultados indicaron que los pacientes jóvenes, con un diagnóstico leve de COVID-19 es más probable que muestren persistencia del RCP-TR después del alta; en el presente estudio las edades que predominaron fueron entre 40 y 49 años, el resto por encima de 50 años y solo se estudiaron 8 enfermos con persistencia del RCP-TR.

El PC se extrae de un individuo recuperado de una infección y constituye un medio de transferencia de anticuerpos para proporcionar inmunidad pasiva (anticuerpos neutralizantes y/o globulina) y pueden proporcionar control de la carga viral. Su objetivo es brindar una respuesta inmune rápida hasta que el paciente pueda desarrollar su propia respuesta inmune activa con posibilidad de que exista una mejoría clínica.<sup>(10)</sup>

Los anticuerpos que contiene tienen un efecto antiviral, así como actividad antiinflamatoria no específica. Es muy probable que su mayor beneficio resulte mientras más temprano se administre durante el curso de la enfermedad, dada la mayor carga viral durante los primeros días de la infección y aunque su efectividad relacionada con la negatividad de la carga viral con el uso de plasma de convalecientes esté pendiente de demostrar su eficacia en ensayos clínicos amplios por ahora es un resultado alentador.<sup>(7)</sup>

Galván CA et al.,<sup>(10)</sup> reportan el uso de plasma de convalecientes y la disminución de la carga viral hasta hacerse nula en pacientes que recibieron 1,2 y 3 dosis; con un promedio de 48 a 72 horas después de la última dosis administrada y todas las RCP-TR negativas 7 días más tarde. El tratamiento con plasma de convalecientes fue asociado con tasas más altas de PCR viral por hisopado nasofaríngeo a *SARS-CoV-2* negativo a las 24, 48 y 72 horas, que demuestra que el tratamiento con plasma de convalecientes se asoció con actividad antiviral en pacientes con COVID-19.

Gombar S et al.,<sup>(3)</sup> describe el tiempo promedio para la transición de RCP-TR positiva a negativa de 24 días después del inicio de los síntomas y el 10 % permaneció positivo, incluso 33 días después del inicio de los síntomas, con un promedio de edad de 57 años; no recibieron tratamiento con plasma de convalecientes.

Bloch EM et al.,<sup>(7)</sup> en estudio de 80 pacientes que recibieron plasma de convalecientes entre el día 7 y 30 de estadía hospitalaria con promedio de 14 días, 33 pacientes para un 41 %, 30 % presentaron evolución clínica favorable y alta antes del día 22. En el estudio realizado se obtuvieron resultados similares a la investigación señalada, pues el mayor número de los casos mostró mejoría al ser tratados con PC lográndose negativización de la RCP-TR para el virus.

Los primeros reportes del uso del PC en pacientes con COVID-19 son en su mayoría series de casos, sin embargo son estudios muy valiosos, debido a que proporcionan las primeras experiencias del uso de esta modalidad de tratamiento aplicada a esta enfermedad.

En el presente estudio el PC se empleó en pacientes confirmados que no tenían signos de alarma, ni síntomas de agravamiento, por otra parte se administró en pacientes confirmados con RCP-TR persistentemente positivas lográndose negativización del test PCR en un breve período de tiempo en la mayoría de los casos.

La estadía hospitalaria de pacientes positivos persistentes a *SARS-CoV-2* el mayor porcentaje se encuentra de 14 a 19 días. Predomina el sexo femenino sobre el masculino, así como color de piel blanca. El grupo de edad más representativo fue de 40 a 49 años de edad. Más de la mitad de los pacientes 24 horas después de la administración de la última dosis de plasma de convalecientes logra resultados negativos de RCP-TR evolutiva, por lo que los autores consideran que el empleo del PC es ventajoso para lograr la negativización de la RCP-TR en un período corto de tiempo con resultados alentadores. Su aplicación es también oportuna en pacientes confirmados que no tienen signos de alarma, ni síntomas de agravamiento y que sobrepasan los 10 días de evolución de la enfermedad por lo cual debe tenerse en cuenta para estudios posteriores.

#### IV-CONCLUSIONES

La estadía hospitalaria de pacientes positivos persistentes a *SARS-CoV-2* el mayor porcentaje se encuentra de 14 a 19 días. Predomina el sexo femenino sobre el masculino, así como color de piel blanca. Más de la mitad de los pacientes 24 horas después de la administración de la última dosis de plasma de convalecientes logra resultados negativos de RCP-TR evolutiva, por lo que los autores consideran que el empleo del PC es ventajoso para lograr la negativización de la RCP-TR en un período corto de tiempo con resultados alentadores.

#### REFERENCIAS

1. Platero-Portillo T, Lloclla-Delgado S, Guevara-Rodríguez N. Terapia de plasma convaleciente para pacientes con covid-19: revisión de la literatura. Rev Fac Med Hum [Internet]. 2020 Oct [citado 16/08/2020]; 20(4):700-5. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rfmh/v20n4/2308-0531-rfmh-20-04-700.pdf>.
2. Jianghong A, Xuejiao L, Tongyang X, Shen Q, Jing Y, Haocheng Y, et al. Clinical characteristics of recovered COVID-19 patients with re-detectable positive RNA test. Ann Transl Med [Internet]. 2020 [citado 16/08/2020]; 8(17):1084-96. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7575971/>.

3. Gombar S, Chang M, Hagan CA, Zehnder J, Boyd S. Persistent detection of SARS-CoV-2 RNA in patients and healthcare workers with COVID-19. *J Clin Virol* [Internet]. 2020 [citado 1/08/2020]; 129: [aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7260561/>.
4. Ikegami S, Benirschke R, Flanagan T, Tanna N, Klein T, Elue R, et al. Persistence of SARS-CoV-2 nasopharyngeal swab PCR positivity in COVID-19 convalescent plasma donors. *Transfusion* [Internet]. 2020 [citado 16/08/2020]; 60:2962–68. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/trf.16015>.
5. Osman S, Al Daajani MM, Alsaahafi AJ. Re-positive coronavirus disease 2019 PCR test: could it be a reinfection? *New Microbes and New Infections* [Internet]. 2020 [citado 1/08/2020]; 37: [aprox. 6 pag.]. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2052297520301001?token=D926754108A1C72926BB310869A1E71A1D5B504ABF7BC8A31DDD4708A2BB49F383B6E9821F6151C2C309C688CD84EE8B>
6. Yahav D, Yelin D, Eckerle I, Eberhardt C, Wang J. Definitions for coronavirus disease 2019 reinfection, relapse and PCR re-positivity. *Clinical Microbiology and Infection* [Internet]. 2021 [citado 16/04/2021]; 27: 315-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7718119/pdf/main.pdf>.
7. Bloch EM, Shoham S, Casadevall A, Sachais BS, Shaz B. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. *J Clin Invest* [Internet]. 2020 [citado 1/02/2021]; 130(6):2757–65. Disponible en: <https://dm5migu4zj3pb.cloudfront.net/manuscripts/138000/138745/cache/138745.3-20201218131313-covered-e0fd13ba177f913fd3156f593ead4cfd.pdf>.
8. Valentini R, Fernández J, Riveros D, Pálizas F, Solimano J, Saúl P, et al. Plasma De Convalecientes Como Terapia Para La Neumonía Por Covid-19 Grave. *Medicina* [Internet]. 2020 [citado 16/03/2021]; 80 (Supl. VI): 9-17. Disponible en: <http://www.medicinabuenosaires.com/PMID/33481727.pdf>.
9. Rodríguez-Venegas EC, Fontaine-Ortiz JE, Ávila-Cabreja JA. El plasma de convalecientes como un tratamiento potencial en pacientes con COVID-19. *Rev Cubana Inv Bioméd* [Internet]. 2021 [citado 21 Abr 2021]; 40(1):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/893>
10. Nadal Llovera M, Cols Jiménez M. Estado actual de los tratamientos para la COVID-19 [Internet]. España: Elsevier; 2020 [citado 1/03/2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7826050/>
11. Ye M, Fu D, Ren Y, Wang F, Wang D. Treatment with convalescent plasma for COVID-19 patients in Wuhan, China. *J Med Virol* [Internet]. 2020 [citado 16/03/2021]; 92:1890–901. Disponible en: <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7658/202003/61d608a7e8bf49fca418a6074c2bf5a2.shtml>.
12. Peng J, Wang M, Zhang M, Lu E. Seven discharged patients turning positive again for SARS-CoV-2 on quantitative RT-PCR. *American Journal of Infection Control* [Internet]. 2020 [citado 16/03/2021]; 48: 725–32. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7151314/pdf/main.pdf>
13. Perotti C, Baldanti F, Bruno R, Del Fante C, Seminari E, Casari S. Mortality reduction in 46 patients with severe COVID-19 treated with hyperimmune plasma. A proof-of-concept, single-arm, multicenter trial. *Haematologica* [Internet]. 2020 [citado 16/03/2021]; 105(12):2834-40. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7716363/pdf/1052834.pdf>.
14. Galván CA, Toribio Dionicio C, Álvarez-Ángeles M, Alama-Bazán O, Sánchez-Ramírez L. Transfusión de plasma convaleciente de pacientes con COVID-19. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*

[Internet]. 2020 [citado 1/08/2020]; 37(4):746-54. Disponible en: <https://www.scielosp.org/article/rpmesp/2020.v37n4/746-754/>

15. Ling Li, Wei Zhang, Yu Hu, Xunliang Tong, Shangen Zheng. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19 A Randomized Clinical Trial. JAMA [Internet]. 2020 [citado 1/03/2021]; 324(5):460-70. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article/2766943>.
16. Gómez J AM, Sánchez Choez X. Plasma convaleciente en el tratamiento de la infección por COVID-19 [Internet]. Ecuador: Pontificia Universidad Católica del Ecuador; 2020 [citado 1/03/2021]. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/341565225\\_Plasma\\_convaleciente\\_en\\_COVID-19/link/5ec733bb458515626cbf36f7/download](https://www.researchgate.net/publication/341565225_Plasma_convaleciente_en_COVID-19/link/5ec733bb458515626cbf36f7/download)
17. Alcántara Quintana LE. Terapia de plasma convaleciente en pacientes con COVID-19 [Internet]. México: Universidad Potosí; 2020 [citado 1/03/2021]. Disponible en: [http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:LxOn3bXm\\_D0J:www.uaslp.mx/Comunicacion-Social/Documents/Divulgacion/Revista/Diecisiete/251/251-06.pdf+&cd=11&hl=es&ct=clnk&gl=cu](http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:LxOn3bXm_D0J:www.uaslp.mx/Comunicacion-Social/Documents/Divulgacion/Revista/Diecisiete/251/251-06.pdf+&cd=11&hl=es&ct=clnk&gl=cu)
18. Barrios Osuna I, Anido Escobar V, Morera Pérez M. Declaración de Helsinki: cambios y exégesis. Rev Cubana Salud Pública [Internet]. 2016 [citado 1/08/2020]; 42(1): [aprox. 10 pag.]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-4662016000100014&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-4662016000100014&lng=es).