

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE MEDICINA**



**EFICACIA DE LA TRASFUSIÓN DE PLASMA CONVALECIENTE EN
PACIENTES CON ENFERMEDAD GRAVE POR COVID-19, PERÍODO
ABRIL 2020-ABRIL 2021. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.**

Presentado por:

**CHICAS HERNÁNDEZ, ALICIA ISVELIA
ESPERANZA ÁNGEL, SOFIA HAZEL
LOZA CABRERA, WILBER ALEJANDRO**

Para optar al grado de:

DOCTOR EN MEDICINA

Asesor

Dr. ROBERTO HENRY ALONSO REYES MERLOS

**Ciudad universitaria “Dr. Fabio Castillo Figueroa”, Septiembre, El Salvador,
2021**

AUTORIDADES DE LA UNIVERSIDAD

RECTOR

Msc. Roger Armando Arias

VICERRECTOR/A ACADÉMICO/A

PhD. Raúl Ernesto Azcúnaga López

VICERRECTOR/A ADMINISTRATIVO/A

Ing. Juan Rosa Quintanilla

SECRETARIO/A GENERAL

Msc. Francisco Antonio Alarcón Sando

AUTORIDADES DE LA FACULTAD

DECANA

Msc. Josefina Sibrían de Rodríguez

VICEDECANO

Dr. Saúl Díaz Peña

SECRETARIO

Licda. Aura Marina Miranda Arce

DIRECTOR DE ESCUELA

Dr. Rafael Antonio Monterrosa

AGRADECIMIENTOS.

A mis padres, quienes, con sus oraciones, su gran apoyo y ayuda incondicional que estuvieron día con día a lo largo de todos estos años y que sin escatimar esfuerzos me llevaron a la realización y culminación de nuestra profesión.

A nuestro asesor, Dr. Roberto Henry Alonso Reyes por su conocimiento, educación, apoyo y por aceptar apoyarnos en este proceso, por su tiempo y entrega.

A todos nuestros maestros, tutores y guías de la Universidad de El Salvador así como los distintos hospitales escuelas que dentro de los años de estudio estuvimos asistiendo, quienes nos impartieron sus enseñanzas, anécdotas impregnadas con mucho conocimiento científico, por cada una de las tutorías, prácticas clínicas, turnos y clases donde se nos brindaban las herramientas necesarias para poder llegar a ser los profesionales capaces de atender a la salud de las población que llegue a nuestras manos.

ALICIA ISVELIA CHICAS HERNÁNDEZ

AGRADECIMIENTOS.

Tras años de sentimientos encontrados al haberme aventurado y entregado en cuerpo y alma a mi pregrado en Medicina general, puedo por fin dar gracias a Dios padre, a Jesús por ser buena onda y siempre respaldándome en esta travesía, y nuestra señora la virgen María por siempre escuchar mis oraciones, y hacerme sentir acompañada.

A mi madre y padre, por creer en mi, cuando ni yo lo hacía; estudiar conmigo, alimentarme, y nunca dejarme hundirme en mi depresión, y obligarme a levantarme en cada caída que tuve.

A mis hermanas, por sus consejos, cariño, comprensión y apoyo, a pesar de ellas también tener sus propias pruebas.

Agradecer a mis amigas y amigos, mis gordos, por siempre hacerme sentir que soy excelente en lo que hago, apoyarme en todo momento, y nunca permitir que estuviera sola.

Finalmente quiero agradecerte a vos, que estuviste, por corto tiempo, pero que cambiaste mi vida. Que fuiste mi apoyo a principios de mi internado; que le pusiste música a esa parte de mi carrera, y con cada charla, cada palabra de ánimos, cada meme o sticker tonto que enviaras, alegrabas mi transición de estudiante a médico.

SOFIA HAZEL ESPERANZA ÁNGEL

AGRADECIMIENTOS.

A MI MADRE, por su incondicional apoyo durante toda la carrera, por hacerme las gabachas y los trajes de turno, por estar siempre ahí.

A MIS HERMANOS, por su apoyo durante esta travesía.

A MI PADRE, por todo su apoyo durante mi traslado a la capital.

A ELLA, por toda la inspiración.

A MIS COMPAÑEROS, por ser una segunda familia durante estos años, por la diversión en cada turno.

A MIS MAESTROS, en especial al Dr. Merlos Rubio, por confiarme sus alumnos y permitirme dar mis primeros pasos como docente, y al Dr. Durán Chavarría, por siempre enseñarnos con calidad y calidez.

WILBER ALEJANDRO LOZA CABRERA.

DEDICATORIA

*Este trabajo es dedicado a todo el personal de salud y población en general que perdió
la batalla contra esta enfermedad.*

Para aquellas personas que siguen luchando contra la pandemia.

Y para todas las familias que perdieron a alguien.

Su lucha jamás será en vano.

INDICE

INDICE	vii
RESUMEN	viii
INTRODUCCION	ix
OBJETIVO	11
OBJETIVO GENERAL	11
OBJETIVO ESPECIFICO	11
MARCO TEORICO	16
ANTECEDENTES.....	16
DEFINICION DE CASOS.....	18
FISIOPATOLOGIA.....	19
MECANISMO DE ACCION DEL PLASMA CONVALECIENTE.....	23
USO DE PLASMA CONVALESCIENTE.....	24
EFECTIVIDAD DE PLASMA CONVALECIENTE COMO TRATAMIENTO.....	25
ESTUDIOS REALIZADOS EN TIEMPOS RECIENTES.....	28
RESULTADOS	32
EFECTOS DE PLASMA CONVALESCIENTE EN LESIONES PULMONARES.....	32
EFECTOS DE PLASMA CONVALESCIENTE EN PARAMETROS VENTILATORIOS.....	36
EFECTOS DE PLASMA CONVALESCIENTE EN PARAMETROS DE LABORATORIO ..	37
DISCUSION	43
CONCLUSIONES	45
RECOMENDACIONES	46
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	47
ANEXOS	53
ANEXO 1. Etapas de la enfermedad en humanos.....	53
ANEXO 2. Criterios GRADE para la evaluación de la evidencia científica.....	54

RESUMEN

El presente trabajo consiste en una revisión bibliográfica que aborda la eficacia de la transfusión de plasma convaleciente en pacientes con enfermedad grave por COVID-19, en el período de abril 2020-abril 2021. Se utilizó una metodología que aborda la temática de la salud, utilizando motores de búsqueda como, PubMed, google académico, Epistemoniko, teniendo a acceso a diferentes bases de datos como lo son, Cochrane, SciElo, SCOPUS, dentro de los principales criterios de inclusión se utilizó a todos los artículos publicados en inglés y español.

Los efectos del plasma convaleciente en lesiones pulmonares, que en diferentes tomografías computarizadas de tórax se observaron, demuestran diferentes grados de absorción de las lesiones pulmonares después de la transfusión. En esta revisión, se hace referencia a dichos efectos, encontrándose 13 estudios que evaluaron el uso de la terapia de plasma convaleciente en pacientes con COVID-19.

Datos de diez pacientes críticos infectados con COVID-19 en 3 hospitales Wuhan, sugirieron que la transfusión de plasma convaleciente con títulos de anticuerpos altos puede neutralizar eficazmente el SARS-CoV-2, sin generar eventos adversos graves.

La mayoría de los estudios que hasta la fecha se han consultado, mostraron beneficios de la transfusión de plasma en el curso de la enfermedad de los pacientes con COVID-19, pero como se plantea en los resultados, tienen la limitante de no ser aleatorizados ni controlados. La FDA de EE. UU. recomienda el uso de plasma convaleciente de donantes con títulos de anticuerpos elevados y los estudios han demostrado que la intervención temprana con títulos de anticuerpos neutralizantes más altos muestra mejores resultados clínicos en pacientes con COVID-19.

INTRODUCCION

COVID-19, comúnmente conocida como COVID, es la enfermedad en boga responsable de la pandemia del siglo actual partir del año 2020, que ha desatado un cambio radical en la rutina mundial en ámbitos no solamente de salud física, sino también de salud mental, economía y ámbito social.

El virus se propaga por vía aérea, ya sea por gotitas, contacto directo y aerosoles; su periodo de incubación es variable, puede durar de 2-7 días hasta posiblemente 2 semanas. El curso de la enfermedad es variable, va desde infección asintomática hasta neumonía grave que requiera ventilación mecánica asistida. Su cuadro sintomático más común consiste en tos, y fiebre que puede ser alta y prolongada, características asociadas a desenlaces desfavorables.

Actualmente para el tratamiento de la enfermedad se han utilizado tratamientos con antivirales, animalarios, terapias con inmunoglobulinas, y terapias biológicas con plasma de pacientes convaleciente. El presente trabajo se enfoca en este último tratamiento desarrollado desde Marzo 2020. Una revisión bibliográfica de la eficacia de dicho tratamiento en los pacientes con enfermedad grave por COVID-19, y el cual ha sido objeto de múltiples presentado diversos estudios desde entonces.

En la presente revisión se toman en cuenta aquellos artículos publicados en el periodo de abril 2020 a abril 2021, haciendo énfasis especialmente en sus potenciales ventajas como parte del manejo terapéutico de la enfermedad, así como en sus posibles riesgos a los pacientes manejados con dicho protocolo.

Se hizo un consenso tomando en cuenta diversos estudios realizados en múltiples poblaciones en el periodo de un año, para verificar su inocuidad en el ser humano y sus efectos benéficos, como tal es el caso de pacientes en fase leve, moderada y grave, así como pacientes inmunocomprometidos.

Además en la revisión bibliográfica se describen los efectos de la plasmaféresis, tanto en los signos y síntomas de los pacientes ,como en sus parámetros de laboratorio; una comparación imparcial respecto a otras medidas, y el desarrollo de un análisis de los mismos a fin de lograr una conclusión precisa y certera acerca de su beneficio, efectos perjudiciales y un vistazo al futuro de lo que parecía ser en un inicio un tratamiento prometedor, pero que con el paso del tiempo, y con los actuales estudios realizados, se sumerge poco a poco en un halo de decaimiento y olvido.

OBJETIVO

OBJETIVO GENERAL:

- Identificar los principales efectos de la transfusión de plasma convaleciente en pacientes con enfermedad grave por COVID-19.

OBJETIVO ESPECIFICO:

- Describir los efectos de la transfusión de plasma convaleciente en las lesiones pulmonares de los pacientes con enfermedad grave por COVID-19.
- Describir los efectos de la transfusión de plasma convaleciente en los parámetros de laboratorio de los pacientes con enfermedad grave por COVID-19.

METODOLOGÍA

- **Tipo de investigación:** revisión bibliográfica
- **Periodo de investigación:** abril 2020 a abril 2021
- **Muestra:** trabajos observacionales, revisiones sistemáticas, serie de casos, casos controles, estudios de cohortes y ensayos clínicos.
- **Criterios de inclusión y exclusión:**

Criterios de inclusión:

1. Trabajos observacionales, revisiones sistemáticas, serie de casos, casos controles, estudios de cohortes y ensayos clínicos publicados en el periodo de abril 2020 a abril 2021.
2. Se incluyeron artículos en los idiomas español e inglés.

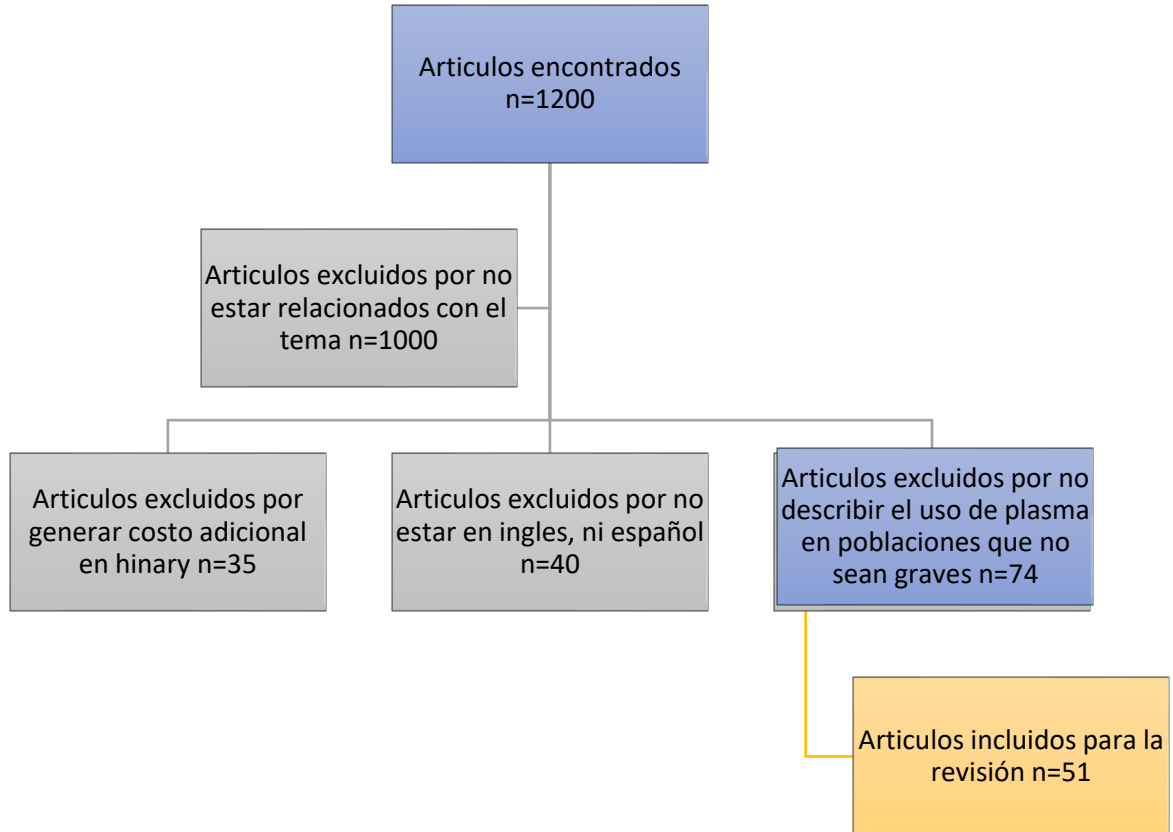
Criterios de exclusión:

1. Documentos que generaran un costo adicional en las diferentes bases de datos.
 2. Documentos que describieran el uso del plasma convaleciente en poblaciones que no sean graves.
- **Evaluación de la calidad de los estudios:** Mediante uso de plantillas para revisión de estudios de casos y controles, ensayos clínicos y revisiones sistemáticas. Para la evaluación de la evidencia se utilizó el sistema GRADE. (Ver anexo 2)
 - **Técnicas de obtención de información:** a través de los motores de búsqueda

como: PubMed, google académico y Epistemoniko. Se utilizaron bases de datos a las que se tuvo acceso de forma gratuita, como: PubMed, Elsevier, Biblioteca Cochrane, SciELO, SCOPUS. Se realizó la revisión bibliográfica de artículos en inglés y español, para posteriormente hacer uso de plantillas de validación, evaluación y gradación de la evidencia científica, en los diferentes diseños analíticos revisados, procediendo a la lectura completa del texto para determinar así los artículos seleccionados.

- **Palabras claves:** Transfusión, aféresis, plasma convaleciente, Inmunidad pasiva, enfermedad grave por COVID-19, patrón respiratorio, lesiones pulmonares, anticuerpos neutralizantes.
- **Keywords:** convalescent plasma, lung injuries, severe COVID-19 disease.
- **Procesamiento de la información:** se realizó la búsqueda bibliográfica de artículos publicados desde abril 2020 hasta abril 2021 en los diferentes buscadores. Se incluyeron trabajos observacionales, revisiones sistemáticas, serie de casos, casos controles, estudios de cohortes y ensayos clínicos. De los 1200 artículos encontrados, se excluyeron 1000 por no estar relacionados con el tema, 15 por generar un costo adicional en HINARI, 10 por no estar en inglés ni español, 45 por no describir el uso del plasma convaleciente en poblaciones que no sean graves. Se incluyeron un total de 51 artículos para la revisión, que evaluaron la eficacia del uso de plasma convaleciente.

Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de búsqueda y de artículos.



- **Consideraciones éticas:**

Se trabajó en una revisión bibliográfica, fundamentada en la revisión de cuentas de internet y otras fuentes como artículos científicos que se convierten en los sujetos de la Unidad de Análisis para su realización. Según lo establecido en el Manual Operativo del Comité de Ética en Investigación en Salud, se trata de un trabajo de interés para la Salud Pública, razón por lo cual se toma en consideración que toda investigación está sujeta a las Normas Éticas. Se realizó con honestidad intelectual, precisión y veracidad.

Por lo anteriormente expresado se hace constar que, en la presente investigación, se ha realizado con el diseño y la metodología que cumplen con los estándares éticos, tomando en cuenta la citación correcta, siendo meticulosos en citar correctamente las fuentes de referencias bibliográficas. Se cita en el presente trabajo las ideas y publicaciones de otros autores, respetando las fuentes informativas, respetando derechos de autor y la propiedad intelectual, cuidando en no caer en casos de plagio.

MARCO TEORICO

ANTECEDENTES

El plasma de convaleciente se ha usado para transferir inmunidad pasiva en enfermedades virales. Entre 1974 y 1978 se estudió el efecto de la infusión de plasma inmune en la fiebre hemorrágica argentina, comparando con el del plasma normal, durante la primera semana desde el inicio de los síntomas. (1) La tasa de letalidad entre 188 sujetos tratados con plasma normal fue del 16.5%, mientras que con plasma inmune fue del 1.1%. Se ha usado plasma de convaleciente en otras epidemias, como las de gripe “española”, SARS, ébola, sarampión y H1N1, lo que llevó a diseñar ensayos en infectados con SARS-CoV-2. (2) Varias series de casos, a principios de 2020, sugirieron que es una estrategia potencialmente eficaz para pacientes gravemente enfermos. La seguridad de plasma de convaleciente fue analizada en 20 000 infusiones, mostrando menos del 1% de efectos secundarios adversos graves. El Programa de Acceso Ampliado de la red, patrocinado por el gobierno de EE.UU. anunció que 57 630 pacientes con COVID-19 habían recibido infusiones de plasma de convaleciente con similar perfil de seguridad. (3)

ETIOLOGIA

El SARS-CoV-2 causa una infección respiratoria aguda como en el caso de SARS-CoV y MERS-CoV, con fiebre, tos y disnea; la neumonía es una manifestación grave que puede progresar rápidamente a SDRA (Síndrome de Distres Agudo Respiratorio). Los coronavirus constituyen una familia de virus ARN, monocatenario y de cadena positiva, envueltos. Pertenecen a la familia Coronaviridae, subfamilia Orthocoronaviridae, dentro del orden de los Nidovirales. Los coronavirus se dividen en tres géneros (I a III) en todos los casos de transmisión por animales. 12 El SARS-CoV-2 es un virus envuelto, con un diámetro de aproximadamente 60-140 nm, cuya forma puede ser esférica, elíptica o pleomórfica. (4)

El genoma viral tiene aproximadamente de 27-32 kb³ y codifica proteínas estructurales y no estructurales; por su importancia, las primeras se describen a continuación:

- *Espícula (proteína S)*: se proyecta a través de la envoltura viral y forma las espículas de la corona; se encuentra glucosilada y es la encargada de mediar la unión del receptor, así como su fusión con la célula del huésped.
- *Proteína de membrana (M)*: posee dos extremos, un dominio N-terminal corto que se proyecta en la superficie externa de la envoltura y un extremo C-terminal largo interno; juega un papel importante en el ensamblaje del virus.
- *Proteína de la nucleocápside (N)*: se asocia con el genoma de ARN para formar la nucleocápside; se piensa que puede estar involucrada en la regulación de la síntesis del ARN e interactúa con la proteína M al momento de la replicación viral.
- *Proteína de la envoltura (E)*: es una proteína que funciona como porina, formando canales iónicos, se desconoce su función específica; sin embargo, en el virus SARS-CoV esta proteína participa en el ensamblaje del virus.

TRANSMISIÓN Y EPIDEMIOLOGIA

Se considera que la principal vía de transmisión del virus es de persona a persona, mediante el contacto directo, gotas de saliva, fómites, y posiblemente por aerosoles. La permanencia viable del virus en superficies se ha estimado hasta de 3 días, dependiendo del inóculo, muy similar a la del virus causante del SARS. Se ha encontrado evidencia de excreción fecal del virus, lo cual sugiere que la transmisión por vía entero-fecal también sea posible. De igual forma, se ha reportado transmisión del virus a partir de casos asintomáticos. (5)

El periodo de incubación es variable, pero generalmente dura de 2 a 7 días, aunque a veces puede ser hasta de 2 semanas; esto sugiere un periodo de cuarentena ideal mínimo de 14 días. Se han establecido modelos matemáticos que asumen que la transmisión comienza entre 1 y 2 días antes del inicio de los síntomas. La enfermedad parece afectar un poco más a hombres que a mujeres, la mayoría de los afectados tienen edades que varían entre 30 y 79 años en el 87% de los casos, y se ha observado una menor susceptibilidad a COVID-19 en los menores, con tasas de enfermedad del 1% en los

niños y jóvenes menores de 19 años, a pesar de tener cargas virales altas cuando se infectan. Se estima que aproximadamente entre el 7% y el 10% de los casos progresan a enfermedad severa, y que la tasa de letalidad pueda estar entre 1% y 3%, aunque estas tasas varían dependiendo de las comorbilidades en los pacientes y de la ubicación geográfica.

El periodo de contagiosidad del SARSCoV-2 es prologado en comparación con el de otros virus causantes de infecciones respiratorias agudas; usualmente inicia uno o dos días antes del comienzo de los síntomas y se prolonga por varias semanas, siendo mayor en los casos más graves. Se estima que la mediana de la excreción viral es de 20 días aproximadamente (rango entre 8 a 37 días). (6)

Entre los factores de riesgo para enfermedad severa y muerte, se ha encontrado que la edad avanzada es tal vez el principal. Otros factores también asociados son las comorbilidades, como diabetes, hipertensión, enfermedad cardiovascular y cáncer.

DEFINICION DE CASOS

De acuerdo con la OMS, las definiciones de los casos se establecen de la siguiente manera: Caso sospechoso:

- Paciente con enfermedad respiratoria aguda (con fiebre y al menos un signo o síntoma de enfermedad respiratoria, como tos, disnea, etc.), Y con historia de viaje o de residencia en un área en la que se haya reportado transmisión comunitaria de COVID-19, en los 14 días previos a la aparición de los síntomas.
- Paciente con enfermedad respiratoria aguda, Y que haya estado en contacto con un caso probable o confirmado de COVID-19, en los 14 días previos a la aparición de los síntomas.
- Paciente con enfermedad respiratoria aguda severa (con fiebre y al menos un signo o síntoma de enfermedad respiratoria severa, como tos, disnea, etc.), Y que requiera hospitalización, Y que no tenga otra alternativa diagnóstica que pueda justificar la clínica.

Caso probable:

- Caso sospechoso con resultados no concluyentes en las pruebas para la detección de SARS-CoV-2.
- Caso sospechoso en quien no se haya podido realizar una prueba diagnóstica. Caso confirmado: paciente con prueba positiva de laboratorio para SARSCoV-2, sin importar su situación clínica.

Contacto: un contacto es una persona que haya tenido exposición a un caso probable o confirmado en los dos días previos o en los 14 días posteriores al comienzo de los síntomas de este caso, de una de las siguientes formas: 15

- Contacto cara a cara con un caso probable o confirmado a menos de un metro de distancia y por más de 15 minutos.
- Contacto físico directo con un caso probable o confirmado.
- Estar al cuidado de un paciente con enfermedad COVID-19 probable o confirmada, sin utilizar el equipo de protección adecuado.
- Cualquier otra situación señalada como un riesgo a nivel local.

FISIOPATOLOGIA

Factores virales y del huésped influyen en la patogénesis del SARS-CoV-2. La ACE 2 es una proteína de membrana tipo I que tiene receptores en el pulmón, corazón, riñón e intestino, principalmente asociados con enfermedades cardiovasculares. Se ha documentado que la replicación viral primaria ocurre en el epitelio de la mucosa de la cavidad nasal y faringe. Los receptores ACE 2 que están localizados en el tracto respiratorio inferior de los humanos son los receptores celulares para SARS-CoV-2, ya que el virión cuenta con S-glicoproteína en la superficie del coronavirus que es capaz de unirse al receptor ACE 2 de las células humanas. (7)

La glicoproteína S incluye dos subunidades, S1 y S2: la primera determina el tropismo celular, y la segunda media la fusión de la membrana celular del virus. Posterior a esta

fusión de membrana, el ARN del genoma viral es liberado en el citoplasma, el ARN no envuelto traduce dos lipoproteínas pp1a y pp1ab, que forman el RTC en una vesícula de doble membrana que continuamente se replica. La evidencia biofísica y estructural sugiere que la proteína S del SARS-CoV-2 probablemente se une al ACE 2 humano con una capacidad 10 a 20 veces mayor que el SARS-CoV que influye en su gravedad. Cuando la enfermedad progresa, ocasiona SDRA que representa la causa de mayor mortalidad en los trastornos respiratorios agudos. Literatura reciente describe la relación de la susceptibilidad genética y la inflamación, ya que no todas las personas expuestas a SARS-CoV-2 están infectadas y no todos los pacientes infectados desarrollan enfermedad grave. Yufang Shi y colaboradores dividen la enfermedad en tres etapas, las cuales hemos discutido y modificado para enriquecerlas con base en los reportes. (Ver Anexo 1)

Aún no se puede explicar del todo el amplio espectro de la enfermedad, durante la fase 1 y 2 la respuesta inmune adaptativa es requerida para la eliminación del virus y prevenir la progresión de la enfermedad. Existen diferencias genéticas que parecen contribuir en variaciones con la respuesta inmune ante los patógenos. En la etapa 3, el SLC genera importante daño pulmonar. El mal estado general del huésped y la presencia de comorbilidades facilitan la propagación del virus y el tropismo por los órganos diana con receptores ACE 2, así como la producción aumentada de IL-6, IL-1 y TNF- α en casos graves.

En resumen, la enfermedad grave se caracteriza por neumonía, linfopenia y SLC, que activan una respuesta inmune exagerada que genera daño a nivel local y sistémico.

A continuación describiremos el mecanismo inmunológico que se desarrolla en el paciente con COVID-19:

Una vez que el SARS-COV-2 accede a las células y subsecuentemente libera su material genético (ARN), es reconocido por receptores de la inmunidad innata localizados de manera intracelular, como el receptor tipo Toll 7 (TLR7), RIG-1 y MDA 5, activando una cascada de señalización, lo que conduce a la expresión de IFN tipo I (α y β) cuyo objetivo es interferir en la replicación viral. Por otra parte, los antígenos virales pueden

ser procesados por las células presentadoras de antígeno mediante su MHC-I al TCR del linfocito T CD8+, lo cual conlleva la liberación de sus enzimas proteolíticas (citotoxicidad). Al mismo tiempo, comienza la síntesis incrementada de mediadores proinflamatorios (tormenta de citocinas) como: IL-1B (activación de neutrófilos y pirógeno endógeno), IL-6 (activación de neutrófilos), IL-7 (diferenciación de linfocitos T), IL-8 (activación de neutrófilos), IL-9 (factor de crecimiento para linfocitos), IL-10 (suprime la proliferación y producción de citocinas de linfocitos) y TNF- α (activa la respuesta de neutrófilos e incrementa la síntesis de PCR).

Respecto a la inmunidad celular, se ha demostrado que los pacientes con enfermedad grave padecen linfopenia (≤ 600 cel/mm³), hasta ahora la evidencia sugiere una mayor participación de los linfocitos T citotóxicos (CD8+) en la etapa aguda; en etapas avanzadas, cuando se presenta coinfección existe aumento de los leucocitos. Un aumento en el recuento de neutrófilos, así como el incremento del ratio neutrófilos/linfocitos, generalmente indica una mayor gravedad de la enfermedad y desenlace poco favorable. En cuanto a la inmunidad humoral, se ha descrito que en el plasma de pacientes convalecientes, las células B producen anticuerpos dirigidos a la glucoproteína SARS-CoV2, específicamente a la proteína S. Xueto CA y colaboradores refieren que en los pacientes con enfermedad grave existen mayores niveles de IgG y títulos más altos de anticuerpos totales asociados con peor pronóstico.

La tormenta de citocinas es el factor que genera el daño al epitelio respiratorio. Interesantemente, se ha demostrado que los pacientes que requieren cuidados intensivos presentan aumento muy importante de IL-6 y GM-CSF. Estudios histopatológicos relatan cómo hallazgo infiltración masiva de neutrófilos y macrófagos, daño alveolar difuso con formación de membranas hialinas y engrosamiento de la pared alveolar y necrosis de ganglios linfáticos sugerente de daño inmunomediado. (9)

CUADRO CLINICO

El COVID-19 tiene diversas manifestaciones clínicas. Los síntomas más comunes en los pacientes hospitalizados son fiebre (hasta el 90% de los pacientes), tos seca (60% -86%), dificultad para respirar (53% -80%), fatiga (38%), náuseas / vómitos o diarrea (15% -

39%) y mialgia (15% -44%). Los pacientes también pueden presentar síntomas no clásicos, como síntomas gastrointestinales aislados. Se han informado disfunciones olfativas y / o gustativas en 64% a 80% de los pacientes.⁵¹⁻⁵³ La anosmia o ageusia pueden ser el único síntoma de presentación en aproximadamente el 3% de los pacientes.

La cohorte más grande (más de 44,000 personas) con COVID-19 en China, realizada por Wu y McGoogan, mostró que la gravedad de la enfermedad puede variar de leve a crítica:

- Leve a moderado (síntomas leves hasta neumonía leve): 81%
- Grave (disnea, hipoxia $o > 50\%$ de afectación pulmonar en la imagen): 14%
- Crítico (insuficiencia respiratoria, shock o disfunción del sistema multiorgánico): 5%

Las complicaciones de COVID-19 incluyen la función alterada del corazón, cerebro, pulmón, hígado, riñón y sistema de coagulación. COVID-19 puede provocar miocarditis, miocardiopatía, arritmias ventriculares e inestabilidad hemodinámica. (11)

La enfermedad cerebrovascular aguda y la encefalitis se observan con enfermedad grave (hasta en el 8% de los pacientes). Los eventos tromboembólicos arteriales y venosos ocurren en 10 a 25% en pacientes hospitalizados con COVID-19. En la UCI, los eventos tromboembólicos arteriales y venosos pueden ocurrir en hasta el 31% al 59% de los pacientes con COVID-19.

Aproximadamente del 17% al 35% de los pacientes hospitalizados con COVID-19 son tratados en una UCI, con mayor frecuencia debido a insuficiencia respiratoria hipoxémica. Entre los pacientes en la UCI con COVID-19, del 29% al 91% requieren ventilación mecánica invasiva. Además de la insuficiencia respiratoria, los pacientes hospitalizados pueden desarrollar insuficiencia renal aguda (9%), disfunción hepática (19%), disfunción hemorrágica y de la coagulación (10% -25%) y shock séptico (6%). Aproximadamente del 2% al 5% de las personas con COVID-19 confirmado por laboratorio son menores de 18 años, con una mediana de edad de 11 años.

MECANISMO DE ACCION DEL PLASMA CONVALECIENTE

El mecanismo de acción de esta terapia son la neutralización viral (mediada por anticuerpos IgG o IgM) y la inmunomodulación (mediada por la interacción entre anticuerpos y células o proteínas del complemento), como la neutralización de autoanticuerpos, la inhibición de la formación de inmunocomplejos, la neutralización de citoquinas proinflamatorias como IL-1 β y TNF- α , la citotoxicidad celular mediada por anticuerpos, la opsonización, la activación de complemento, la fagocitosis, la proliferación de linfocitos T reguladores, la disminución de linfocitos T helper 1 (Th1), el aumento de linfocitos Th2 y la disminución de la expresión de moléculas coestimuladoras en la presentación antigénica. El resultado de estos mecanismos es el aumento o la disminución de la respuesta inflamatoria que dependerá del tipo de interacción entre anticuerpos y receptores presentes en células específicas. (4)

La falta de un tratamiento antiviral comprobado ha llevado a los hospitales y los médicos a tratar la infección por COVID-19 con plasma de convalecencia. Los pacientes recientemente recuperados de SRAS-CoV-2 que pueden ser donantes adecuados se someten a aféresis para obtener el plasma de convaleciente que contenga títulos de anticuerpos elevados, siempre que cumplan los criterios de donación de sangre.

La centrifugación continua de la sangre del donante permite una recogida selectiva de plasma. A partir de este método, una única aféresis puede producir 400-800 ml de plasma, que debe almacenarse en unidades de 250 ml y congelarse en 24 h. Durante la aféresis, además de los anticuerpos neutralizantes (NAb), también se obtienen proteínas como factores de coagulación, citosinas antiinflamatorias, defensinas, pentraxinas y otras proteínas indefinidas. Rojas y col. planteó la hipótesis de que la transfusión de plasma convaleciente a pacientes infectados podría proporcionar inmunomodulación al disminuir la respuesta inflamatoria grave; mejorando así los resultados de los pacientes. (5)

Se consideran donantes de plasma convalecientes los individuos asintomáticos de 18 a 65 años, con prueba negativa para COVID-19 a los 14 días de recuperación y al

momento de la donación—así como también un examen físico que demuestre el buen estado de salud, con ausencia de fiebre y síntomas respiratorio. (6) Con base en los hallazgos actuales, el tratamiento con plasma de convalecencia debe administrarse a pacientes con COVID-19 en la fase correcta de la enfermedad y en el momento adecuado. Durante la primera semana después de la infección, la viremia generalmente alcanza su punto máximo en la mayoría de las enfermedades virales agudas, podemos encontrar una respuesta inmune primaria entre los días 10 y 14 después de la eliminación del virus. Hacia la tercera semana, los ataques inflamatorios o hiperinmunes en el lugar del daño tisular causado directamente por el virus, provocan un deterioro clínico. En teoría, el plasma de convalecencia probablemente debería administrarse temprano en el curso de la enfermedad (es decir, antes del día 14, o durante la etapa virémica y seronegativa. El momento de la administración de plasma convaleciente parece ser la clave. Los casos leves pueden resolverse sin tratamiento, pero la administración de plasma convaleciente en pacientes críticamente enfermos con insuficiencia multiorgánica no reduce la tasa de mortalidad. (ver anexo 1).

En una revisión sistemática, (1) los autores sugirieron que la efectividad del plasma de convalecencia para reducir la duración de la estadía hospitalaria depende de la administración temprana de la terapia, y es más probable que su uso como profilaxis sea beneficioso que el tratamiento de enfermedades graves. No se conoce el momento y la dosis óptima de la terapia con plasma para convaleciente.

El tratamiento con plasma convaleciente puede disminuir significativamente el riesgo relativo de mortalidad de los pacientes, como lo muestra la evidencia previa; esto puede deberse a que los anticuerpos del plasma convaleciente podrían suprimir la viremia. Por lo tanto, la efectividad de la intervención con plasma convaleciente podría depender del nivel de anticuerpos neutralizantes del SARS-CoV-2 en el plasma del donante. (Ver anexo 2)

USO DE PLASMA CONVALESCIENTE

En un estudio de cohorte prospectivo conducido en dos hospitales de tercer nivel de

Dubái en el periodo del 1 de Abril hasta el 30 de Julio del año 2020, se tomaron como pacientes caso 14 adultos de 18 años o mayores, en quienes la severidad de la enfermedad requería ventilación mecánica asistida y RT-PCR confirmada de transfusión de plasma de paciente convaleciente de COVID-19.

Para este estudio se acordó realizar una sola sesión de plasmaféresis de 30-40 ml/Kg por paciente. Las medidas vasculares a considerar fueron uso de catéter para hemodiálisis de doble lumen en vena yugular interna derecha o vena femoral. Este acceso venoso fue retirado 48 hrs después de haber concluido dicho procedimiento.

El plasma fresco de pacientes convalecientes de COVID-19 fue recolectado de personas de aproximadamente 38.1 años de edad quienes previamente se recuperaron de la enfermedad y poseían 2 pruebas RT-PCR negativas de 24hrs o 48 hrs de diferencias. Además se aplicaron dosis de IgG para evitar el rechazo del plasma en cada uno de los pacientes; enoxaparina 1mg/kg de peso vía subcutánea cada 12 horas/kg e inyecciones de metilprednisolona 1 mg/Kg/ cada día. (30) (31) (32) (33)

Todos los pacientes fueron observados durante la plasmaféresis y 14 días posteriores a la terapia, tratando cualquier complicación que tuvieran.

Características de la población en estudio: edad media de 51 años, masculinos en su mayoría, obesos, presentaban comorbilidades, especialmente hipertensión.

Resultados: Una mejoría en los síntomas (resolución de la fiebre) y descenso de marcadores inflamatorios (PCR, LDH, Dímero-D y Ferritina) fueron observados en los 14 pacientes, especialmente disminuyeron los niveles de PCR. Diez de los pacientes fueron extubados de 5-8 días posterior. 5 de los catorce pacientes padecían daño renal agudo, y dos necesitaban trasplante renal, estos últimos murieron. (14) (18)

EFFECTIVIDAD DE PLASMA CONVALECIENTE COMO TRATAMIENTO.

En Noviembre 2020, se publicaron los resultados de un estudio realizado a principios de la pandemia decretada por la OMS, se realizó en cuatro hospitales terciarios importantes en Kuwait (Al-Sabah, Farwaniya, Mubarak Al-Kabeer y Jahra) del 21 de mayo al 30 de

junio de 2020, y los últimos datos de seguimiento se recopilaron el 12 de julio. 2020. Todos los pacientes y donantes de Plasma convaleciente, habían confirmado la infección por SARS-CoV-2 mediante una reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real (RT-PCR) aprobada por la EUA utilizando hisopos nasofaríngeos. Los donantes de Plasma coalesciente fueron analizados para SARS-CoV-2 IgG mediante una prueba rápida con la marca CE. (34) (35)

Se inscribieron un total de 135 pacientes con COVID-19 de moderado a grave (89 pacientes con enfermedad moderada y 46 pacientes con enfermedad grave). Todos los pacientes fueron premedicados (paracetamol, antihistamínicos, esteroides) según protocolo institucional. En total, 107 (79 3%) pacientes recibieron 2 unidades de Plasma convaleciente (CP) compatible con ABO (cada unidad contenía 200 ml de CP), con un intervalo de 12 horas, y 28 (207%) recibieron 1 unidad de CP según el médico tratante y rango de dosificación del protocolo (200–400 mL). Todos los pacientes recibieron CP en las 24 h siguientes al ingreso. Tres pacientes (2%) tuvieron reacciones cutáneas alérgicas que se resolvieron completamente después de la transfusión. Se incluyó a un total de 368 pacientes en la cohorte; 135 recibieron CP y 233 estaban en el grupo de control.

En general, se observó una mejoría clínica de 30 días en 77 (86 5%) de los pacientes tratados con CP con enfermedad moderada y 106 (68 4%) de los controles correspondientes. Entre aquellos con enfermedad grave, se observó una mejoría clínica en 28 (60 8%) de los pacientes tratados con CP y 27 (34 6%) de sus contrapartes de control.

La mediana del tiempo hasta la mejoría clínica entre aquellos con enfermedad moderada fue de 7 días con tratamiento con CP y 8 días en el grupo de control; entre aquellos con enfermedad grave fue de 7 días con tratamiento con CP y 15,5 días en el grupo control. Tanto para la enfermedad moderada como para la grave, el tratamiento con CP se asoció con una puntuación significativamente más baja en la escala ordinal de la OMS en comparación al grupo de control los días 7, 14 y 30. El día 7, la reducción de la puntuación fue significativa tanto en el grupo de enfermedad moderada como en el

grupo grave. También notaron una reducción de la puntuación en la enfermedad moderada y grave el día 14 y el día 30. (36)

En el análisis univariado, los pacientes tratados con CP en ambos grupos de gravedad tuvieron tasas de mortalidad más bajas que los grupos de control. El riesgo de mortalidad fue significativamente menor en los pacientes tratados con CP con enfermedad moderada en comparación con el grupo de control, pero no significativamente diferente en los pacientes tratados con CP con enfermedad grave en comparación con el grupo de control. No se observaron efectos significativos sobre la tasa de mortalidad debido a la interacción entre CP y esteroides, CP y tocilizumab o CP y esteroides más tocilizumab. (37)

En relación con el valor inicial, el tratamiento con PCC mejoró la saturación de oxígeno en 5.4% el día 1 y 4.1% el día 3 en pacientes con enfermedad moderada, pero no entre aquellos con enfermedad grave. En relación con el valor inicial, la PCR disminuyó significativamente en los grupos moderado y grave en cada momento después del tratamiento con CP. (50) (51)

Posteriormente en Enero del 2021 se publica un estudio realizado entre Abril y Septiembre 2020, de un grupo de personas tratados con Plasma convaleciente en etapas tempranas de la enfermedad, con un total de 351 pacientes transfundidos con un seguimiento de 60 días.

De los 5297 pacientes hospitalizados con COVID-19 disponibles para el análisis, 353 fueron transfundidos con plasma convaleciente de COVID-19. Dos de los 353 pacientes recibieron plasma sin una evaluación de títulos antes de la transfusión y fueron excluidos del análisis general, lo que resultó en una cohorte de 351 pacientes evaluables transfundidos.

En relación con los pacientes no transfundidos, los pacientes transfundidos eran significativamente más jóvenes, eran predominantemente hombres, eran predominantemente hispanos, tenían un índice de masa corporal más alto, tenían tasas más bajas de comorbilidades (específicamente, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad renal crónica, hiperlipidemia y enfermedad coronaria, pero no hipertensión

y diabetes), tenían un mayor requerimiento de oxígeno suplementario y tenían concentraciones más altas de biomarcadores inflamatorios. (38) (39)

Entre los 351 pacientes transfundidos incluidos en el estudio, 7 (2,0%) tuvieron eventos adversos considerados relacionados con la transfusión de plasma. Seis eventos se clasificaron como reacciones alérgicas a la transfusión, cinco de los cuales fueron leves e incluyeron solo una erupción transitoria. Un paciente desarrolló un empeoramiento transitorio de la disnea que se resolvió con difenhidramina. Un caso de posible sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión ocurrió con un empeoramiento transitorio asociado de la disnea que mejoró con la furosemida. Estos dos eventos se consideraron eventos adversos importantes. Por lo tanto, entre los 351 pacientes del estudio transfundidos, 2 (0,6%) eventos adversos significativos se consideraron relacionados con la transfusión de plasma. (40)

El análisis entre grupos posteriores reveló que los receptores de plasma y los pacientes con tratamiento estándar eran similares en edad, sexo, escala de la OMS, puntuación SOFA, puntuación 4C, PaO₂-FiO₂ y carga viral en el momento de la inclusión. Además, las comorbilidades y el índice de masa corporal fueron similares entre los grupos. Los pacientes que se sometieron a transfusión de plasma recibieron PC dentro de las primeras 72 h después de la hospitalización. Ninguno de los pacientes presentó reacciones adversas ni exacerbación aguda de la enfermedad tras la transfusión de CP. (41)

ESTUDIOS REALIZADOS EN TIEMPOS RECIENTES

Un estudio publicado en abril, 2021, realizado en pacientes inmunodeprimidos arrojó los siguientes resultados: (42) (49). Un hombre de 53 años fue diagnosticado con linfoma nasofaríngeo difuso de células B grandes en 2018. Se administró quimioterapia con R-CHOP / R-DHAP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona / rituximab, dexametasona, citarabina, cisplatino), a continuación, autotrasplante de células madre y radioterapia del anillo de Waldeyer. La terapia de mantenimiento con un

anticuerpo monoclonal anti CD20 (MoAb) rituximab se continuó cada tres meses durante los siguientes dos años. Cinco semanas después de la última administración de rituximab, el paciente se quejó de fatiga, náuseas y fiebre (hasta 39 ° C) causadas por SARS- Infección por CoV-2 que fue confirmada por RT-PCR de un hisopo nasofaríngeo. Inicialmente se recomendó atención domiciliaria y cinco días después el paciente regresó al servicio de urgencias por persistencia de pirexia y malestar. Una prueba de sangre mostró linfopenia y marcador inflamatorio elevado, proteína C reactiva (PCR).

La radiografía reveló infiltrados pulmonares intersticiales bilaterales con insuficiencia respiratoria. El paciente fue hospitalizado y se inició oxigenoterapia profiláctica con heparina de bajo peso molecular (HBPM), dexametasona e inhibidor de la bomba de protones. Durante la hospitalización, el paciente estuvo constantemente febril con un empeoramiento gradual de la disnea y deterioro clínico. Las pruebas de control mostraron la progresión de la neumonía bilateral en RTG de tórax y un aumento de la PCR con neutropenia. Todos los hemocultivos fueron estériles, no se comprobó sobreinfección bacteriana, pero debido al deterioro clínico se administró antibioterapia empírica (piperacilina tazobactam), filgrastim y una dosis terapéutica de HBPM. (45) (46)

La tomografía computarizada de cabeza, cuello, tórax, abdomen y pelvis no mostró ningún signo de recidiva del linfoma En las pruebas serológicas no se detectaron anticuerpos específicos del SARS-CoV-2, se realizó la RT-PCR del SARS-CoV-2 del hisopo nasofaríngeo el día 45. Todavía positivo y se detectó un virus infeccioso en cultivo nasofaríngeo. Resultados de la terapia con plasma de convalecencia con COVID-19 Teniendo en cuenta todo el COVID-19 descrito anteriormente y aún activo, incluso después de 45 días desde el inicio de los síntomas, se aplicó la terapia con plasma de convalecencia con COVID-19 compatible con ABO.

El consentimiento del paciente se obtuvo antes de la transfusión. Se administraron un total de seis unidades de plasma convaleciente de COVID-19 (200 ml cada una) los días 48, 49, 54, 55, 56 y 57 de la enfermedad. La terapia con remdesivir se administró durante cinco días, a partir del día 55 de la enfermedad. Después de la terapia con

plasma de convalecencia con COVID-19, el paciente estaba afebril, con una disminución de la PCR (9,8 mg / L). Un RTG de tórax mostró la regresión de los infiltrados pulmonares y ya no fue necesaria la oxigenoterapia. El paciente fue dado de alta para aislamiento domiciliario. (47)

En el día 67 de la enfermedad, el paciente se quejó de lesiones tipo sabañón con cambios en la piel de los dedos, purpúricos acrales y necróticos; la ecografía Doppler color reveló una circulación arterial normal en ambas manos y se agregó ácido acetilsalicílico a la terapia, lo que resultó en una regresión parcial de la piel de los dedos, cambios en la piel. Al 98 ° día de la enfermedad, el paciente presentó fiebre (hasta 38,5 ° C), disnea y expectoración de esputo amarillo. Una RTG de tórax mostró progresión de la neumonía bilateral, mientras que la PCR se elevó (138 mg / L). (48)

El paciente fue hospitalizado, no se encontraron anticuerpos específicos del SARS CoV-2 en las pruebas de control, mientras que el SARS-CoV-2 se detectó mediante RT-PCR de sangre, frotis nasofaríngeo y cultivo. Debido a un COVID-19 aún activo, después de más de 100 días desde el inicio de los síntomas, se administraron dos unidades de plasma convaleciente de COVID-19 (200 ml cada uno, en los días 105 y 109 de la enfermedad), junto con la terapia antibiótica posterior, antibiograma de esputo. Tras la terapia de convalecencia se redujo la oxigenoterapia, la PCR disminuyó (52,7 mg / L) y el paciente quedó afebril con regresión de la neumonía en RTG de tórax. positivo en el día 129 de la enfermedad, el aislamiento del virus de las muestras de suero no fue satisfactorio, lo que posiblemente indica la ausencia de virus infeccioso en la sangre. (43) (44)

El plasma de convalecencia de COVID-19, preferiblemente inmunoglobulinas anti-SARS-CoV2 podría ser una terapia “crónica” a largo plazo contra COVID-19 para este grupo de pacientes, especialmente para cerrar el período en el que el sistema inmunológico no puede producir por sí mismo los anticuerpos necesarios para la eliminación viral.

De esta manera, podríamos lograr un control parcial del COVID19 activo prolongado y convertirlo en una infección crónica. Para los pacientes inmunodeficientes como en el

caso presentado, esto podría reducir la mortalidad y quizás “comprar un tiempo precioso” para que el sistema inmunológico se recupere. Se necesitan más investigaciones, especialmente en el área de la participación de pacientes inmunodeficientes en los ensayos clínicos para el tratamiento con COVID-19.

RESULTADOS

Diversos estudios evaluaron el uso de la transfusión de plasma convaleciente de pacientes con COVID- Grave, en los primeros 4 meses posteriores al inicio de la pandemia. (Ver tabla 1)

EFFECTOS DE PLASMA CONVALESCIENTE EN LESIONES PULMONARES

En las tomografías computarizadas de tórax se observaron diferentes grados de absorción de las lesiones pulmonares después de la transfusión. En un artículo publicado en agosto 2020 (1) hace referencia a dichos efectos, Se encontraron 13 estudios que evaluaron el uso de la terapia de plasma convaleciente en pacientes con COVID-19. El primer estudio publicado fue de Shen *et al.* quienes estudiaron el efecto de la TPC en cinco pacientes con COVID-19 y síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) en China. Se usó plasma de donantes recuperados de infección por SARS-CoV-2 con títulos de anticuerpos >1:1000 (medido por ELISA IgG) y títulos de anticuerpos neutralizantes >1:40. Todos los pacientes estuvieron en ventilación mecánica y recibieron tratamiento con metilprednisolona y antivirales. Se evidenció la disminución de la carga viral y de la escala SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), el aumento de la proporción PaO₂/FiO₂ (mejoría de la hipoxemia) dentro de los doce días de la TPC; la normalización de la temperatura corporal dentro de los tres primeros días, la mejoría de las lesiones pulmonares a partir del tercer día y el aumento de los títulos de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 (IgM e IgG) y anticuerpos neutralizantes en el tiempo. El SDRA se resolvió en cuatro pacientes a los 12 días de la TPC y tres pacientes dejaron de usar ventilador mecánico dos semanas después del tratamiento. (9)

El único ensayo clínico aleatorizado, que evaluó el efecto del plasma convaleciente en pacientes con la COVID-19 se realizó en ocho centros médicos en China, entre el 14 de febrero y el 28 de abril. Se incluyeron un total de 103 pacientes con enfermedad grave

TABLA 1. Estudios que evaluaron el uso de plasma convaleciente en pacientes con COVID-19.

Autor-país	Tipo de estudios	N° de paciente	Título de anticuerpos en donantes	Dosis de plasma convaleciente	Resultados	Carga viral
Shen et al. China	Serie de casos	115	ELISA IgG >1:1000	400 ml en dos dosis el mismo día.	Normalización de la temperatura a los 3 días en 4 pacientes. Disminución de la escala SOFA. Aumento de anticuerpos neutralizantes (de rango 40-60 a 80-320 al día 7).	Disminución indetectable dentro de los 12 días después del tratamiento
Duan et al. China	Estudio de casos	100	Título de anticuerpos neutralizantes >1:160	200ml en una dosis el mismo día	Mejoría de lesiones radiológicas dentro de la primera semana. Rápido aumento de los anticuerpos neutralizantes	Disminución indetectable en la primera semana después del tratamiento
Olivares-Gaz. México	Estudio prospectivo	108	No se reporto	200ml (no se reportó dosis)	Mejoría radiológica de las lesiones pulmonares. Supervivencia a los 24 días 77%. No se reportó diferencia significativa en parámetros de laboratorio.	No se reportó

Erkut. Turquía	Estudio prospectivo	260	No se reportó	20° ml en una dosis el mismo día	No se reportó diferencia significativa en el número de leucocitos, neutrófilos, linfocitos, PCR, ferritina, saturación de oxígeno 1 semana después del tratamiento. 6 pacientes fallecieron: mayor edad y linfopenia grave que los que sobrevivieron.	No se reportó.
Joyner. Estados Unidos	Serie de casos	5000	No se reporto	No se reporto	Incidencia de eventos adversos en la primera hora de transfusión	No se reporto
Abolgha semi et al. - Irán	Casos y controles	189 pacientes (grupo plasma: 115, grupo control: 74)	ELISA IgG e IgM semi cuantitativo > 1,1	500 mL en 4 horas. Si no se evidenciaba mejoría clínica luego de 24 horas, se administraba una dosis más.	Mortalidad: 14,8% en grupo plasma vs. 24,3% en grupo control. 28,1% grupo plasma recibieron el alta ≤ 5 días vs. 8,9% en grupo control. Estadía hospitalaria: grupo plasma: 9,54 días vs. 12,88 días en grupo control. 7% grupo plasma necesitaron intubación vs. 20% en grupo control.	No se reportó.

(≥ 30 respiraciones/minuto, saturación de oxígeno $\leq 93\%$ o proporción $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$) y crítica (uso de ventilación mecánica por insuficiencia respiratoria, choque u otra insuficiencia orgánica que necesite de monitoreo en la UCI).

Los pacientes fueron divididos en dos grupos: 52 pacientes que recibieron tratamiento estándar y TPC (grupo plasma, 23 con enfermedad grave y 29 con enfermedad crítica) y un grupo control de 51 pacientes que solo recibieron tratamiento estándar (22 con enfermedad grave y 29 con enfermedad crítica). No se evidenció una disminución significativa en el tiempo de mejoría clínica 28 días después de la TPC (51,9% en grupo plasma vs. 43,1% en grupo control; diferencia: 8,8%, IC95%: -10,4%-28%; *hazard ratio* (HR): 1,4; IC95%: 0,79-2,49; $p = 0,260$), en la mortalidad al día 28 (15,7% en grupo plasma vs. 24% en grupo control; OR: 0,65, IC95%: 0,29-1,46; $p = 0,300$) y en el tiempo desde la aleatorización hasta el alta o muerte, mientras que el porcentaje de resultados negativos por RCP a las 24, 48 y 72 horas fueron significativamente mayores en el grupo de plasma. Adicionalmente, se reportaron dos eventos adversos pos transfusión; escalofríos y exantema dentro de las dos horas en un paciente con enfermedad grave, disnea grave y cianosis dentro de las seis horas en un paciente con enfermedad crítica (los eventos fueron catalogados como definitivo y posiblemente asociado a transfusión; respectivamente). (21)

Los autores concluyeron que el tratamiento con Terapia de Plasma convaleciente (TPC), no tiene beneficio en el tiempo de mejoría clínica dentro de los 28 días de la transfusión, sin embargo, la mejoría fue mayor en pacientes con enfermedad grave (91,3% vs. 68,2%; HR: 2,15, IC95%: 1,07-4,32; $p = 0,030$) que con enfermedad crítica (20,7% vs. 24,1%; HR: 0,88, IC95%: 0,3-2,63; $p = 0,830$), sugiriendo que su uso en etapas iniciales de la enfermedad tendría un mayor beneficio. El estudio cuenta con varias limitaciones como; un tamaño de muestra pequeño debido a la detención temprana del estudio, ya que no se reportaron nuevos casos después del 24 de marzo, ser un estudio abierto, uso de tratamiento estándar no protocolizado y un corto periodo de seguimiento. (22)

Finalmente, se han realizado tres revisiones sistemáticas del uso de la TPC en pacientes con COVID-19. Sun *et al.* incluyeron 40 estudios que evaluaron el efecto de la TPC en pacientes con COVID-19 e infecciones causadas por otros coronavirus, gripe y Ébola,

Aunque estos presentaron alta heterogeneidad, baja calidad y un alto sesgo. Se incluyeron 15 estudios para el metaanálisis (solo uno relacionado a la COVID-19), y se reportó disminución de la tasa de letalidad (OR: 0,32, IC95%: 0,19-0,52), una disminución de la carga viral, un aumento de anticuerpos neutralizantes, una menor estadía hospitalaria y una ausencia de efectos adversos severos. (19) (20)

Rajendran *et al.* incluyeron cinco estudios publicados hasta abril de 2020. Los estudios reportaron reducción significativa de la carga viral, aumento de los niveles de anticuerpos neutralizantes, mejoría de los síntomas, disminución de la mortalidad y ausencia de efectos adversos severos después de la TPC, sin embargo, los estudios presentaron limitaciones como sesgo moderado a alto, pobre desarrollo metodológico para la selección de los participantes (reporte de casos), dosaje de la TPC y duración de la terapia, por lo que, debido a la heterogeneidad de los estudios, no se pudo realizar un metaanálisis. (23) (24)

EFFECTOS DE PLASMA CONVALESCIENTE EN PARAMETROS VENTILATORIOS

Un Artículo publicado en agosto 2020, por la Universidad de Buenos Aires, Argentina, (10) hace referencia sobre un estudio realizado sobre los efectos del plasma convaleciente en una población, definiendo la enfermedad grave como:

- a) infiltrados pulmonares bilaterales en la radiografía de tórax o la tomografía computarizada.
- b) saturación de oxígeno en sangre arterial $\leq 94\%$, con oxígeno suplementario por cánula nasal con al menos 3 l/min, máscara con bolsa reservorio (máscara-NRO2) o con ventilación no invasiva (VNI).

La enfermedad crítica se definió como una o más de las siguientes: insuficiencia respiratoria con VM y PaO₂ /FiO₂ inferior a 300 mm Hg, shock o disfunción multiorgánica. (15) (16) (17). Desde el 18 de abril hasta el 27 de julio, se infundió plasma de convaleciente a 90 pacientes. Tres de ellos tenían condiciones comórbidas que impedían avanzar en esfuerzos terapéuticos inmediatamente después de la infusión y

fueron por ese motivo excluidos, quedando 87 pacientes para el análisis. En los datos demográficos hubo predominio de varones, 77% con una razón varón/mujer de 3.4/1; la edad media fue 54 años (\pm 15.6, rango 27-85). El índice de masa corporal (IMC) medio fue de 29.7 (\pm 4.4, rango 25-37). Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial (34 casos, 39%), diabetes tipo II (18 casos, 20.7%) y obesidad mórbida (IMC \geq 35) en 12 (13.8%) pacientes. El 19.5% (17) tenían alguna condición considerada como inmunosupresión (enfermedades autoinmunes, enfermedad oncológica, oncohematológica, trasplante de órgano sólido). La enfermedad cardiopulmonar estuvo presente en el 19.5% (EPOC, asma, insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria), 20 (23%) eran personal de la salud. (11)

El plasma se administró a una mediana de tres días del ingreso hospitalario, correspondiente a ocho días desde el inicio de los síntomas. En los que recibieron la infusión con Ventilación mecánica, el tiempo desde la intubación hasta la infusión tuvo una mediana de 1 día. Todos recibieron 300-600 ml de plasma con valores de IgG CMIA entre 0.7 y 0.8 cada 10 kg de peso. La supervivencia a los 28 días después de la infusión fue del 80% para todos los pacientes; del 91% para los pacientes que fueron infundidos con soporte de O₂ y 63% para los tratados con ventilación mecánica invasiva. La tasa de intubación para pacientes con insuficiencia respiratoria y soporte de O₂ fue del 25%. La puntuación de la escala clínica ordinal de la OMS mejoró significativamente a los 7 y 14 días después de la infusión en al menos 1 y 2 puntos respectivamente. (25) (26)

EFFECTOS DE PLASMA CONVALESCIENTE EN PARAMETROS DE LABORATORIO

Entre los hallazgos de laboratorio se encontraron la mejora de los valores de laboratorio de rutina y la función pulmonar, un aumento significativo en los títulos de anticuerpos neutralizantes (NaB) y el recuento de linfocitos, así como una disminución en la proteína C reactiva, alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa después de una transfusión de plasma de convalecencia. (12)

Los datos de diez pacientes críticos infectados con COVID-19 en 3 hospitales Wuhan sugirieron que la transfusión de plasma convaleciente con títulos de anticuerpos altos puede neutralizar eficazmente el SARS-CoV-2, sin eventos adversos graves. Estos pacientes mostraron una mejoría en los resultados clínicos o fueron curados y dados de alta del hospital. Otro Artículo publicado en agosto 2020, por la Universidad de Buenos Aires, (13) Argentina hace referencia sobre un estudio realizado sobre los efectos del plasma convaleciente en una población de 87 personas. Se observó una mejoría durante la primera semana después de la infusión de plasma en los parámetros respiratorios evaluados por PaO₂ /FiO₂ y también en los parámetros inflamatorios (LDH ferritina). (27) (28) (29)

La tormenta de citocinas mediada por enfermedades exhibe niveles elevados de citocinas proinflamatorias que pueden provocar insuficiencia respiratoria, daño tisular y linfopenia. La linfopenia causa un recuento bajo de células T en el cuerpo y esta disminución significativa detiene aún más la acción inmunitaria contra los anticuerpos. Estudios previos han demostrado que la reducción de la tormenta de citocinas inflamatorias puede oponerse a la linfopenia y, por lo tanto, recurrir a tácticas inmunomoduladoras antes de la transfusión de plasma en pacientes con COVID-19 grave puede mejorar la eficiencia de la terapia con plasma convaleciente y reducir la mortalidad. Uno de los enfoques más estudiados es la atenuación de las respuestas inflamatorias, específicamente la IL-6 (indicador estable de malos resultados en ARDS y neumonía). El enfoque involucra células madre mesenquimales (MSC) por sus efectos antiinflamatorios y antivirales. Tales enfoques inmunomoduladores reducirán aún más los riesgos de TRALI en pacientes con COVID-19 sometidos a transfusión de plasma.

En la actualidad no existe un tratamiento específico para la enfermedad COVID-19. Una combinación de tratamiento paliativo y uso de agentes antivirales no específicos para el virus es el manejo que hoy por hoy se utiliza para combatir la enfermedad.

En enero del año 2020 se realizó un estudio en ThePeople's Hospital, en la provincia de Guizhou, China; el cual llevo el seguimiento del caso clínico de una paciente femenina de 50 años de edad con historia de 8 días de presentar tos no productiva, mialgia, fatiga, cefalea e hiperoxia. Al cuadro anterior refiere historia de 6 días de proceso febril.

Al examen físico, sus signos vitales se encontraban dentro de los límites de la normalidad, sin embargo los resultados de sus exámenes de laboratorio mostraban valores preocupantes: Globulos blancos de $3.02 \times 10^9/L$, linfocitos de $0.6 \times 10^9/L$ y Neutrofilia de $2.2 \times 10^9/L$. Marcadores hemáticos hepáticos y renales dentro de los límites normales, y los valores de PCR eran de 10.73 mg/L.

Se inicia tratamiento paliativo con oxigenoterapia de bajo flujo por cánula nasal, líquidos intravenosos, terapia antiviral con Interferón alfa- 2b inhalado, seguido de dos dosis diarias de 500 mg Lopinavir/Ritonavir al siguiente día. Adicionalmente se indica antibiótico terapia empírica con Ceftriaxona.

Al segundo día de ingreso al hospital, la paciente inicia con cuadro de diarrea acompañado de 6 a 7 ruidos hidroaereos, sin dolor abdominal, no nauseas, no vómitos.

Cuatro días posteriores al ingreso hospitalario, el estado la paciente presenta una temperatura basal de 38.8 grados, tos y dolor en el pecho. Su presión arterial disminuye a 96/54 mmHg. Se toma TAC torácico el cual evidencian nuevas lesiones pulmonares; los valores de laboratorio muestran disminución en el conteo de glóbulos blancos de $2.4 \times 10^9/L$, y linfocitos de $0.5 \times 10^9/L$.

En el quinto día, el estado de la paciente empeora a pesar de tratamiento paliativo; presenta una presión arterial de 78/36 y su oxigenación disminuye a PaO_2/FiO_2 of 203 mmHg. Se inicia infusión masiva de líquidos intravenosos de 2.8 L en 24 h, incluidos 200 ml de plasma, Noradrenalina 4 $\mu g/kg/min$ por infusión continua, logrando mantener así presiones arteriales de $>100/60$ mmHg).

La paciente se clasifica con el tipo severo de la enfermedad, se observa mejoría con la transfusión de plasma, por lo anterior se inicia además tratamiento empírico con Inmunoglobulinas y Thymalfasin.

A pesar del tratamiento paciente sigue un curso fatal de la enfermedad. Se inicia entonces a partir de 14 al 17 día de ingreso, sesiones consecutivas de plasmaféresis con 6000 mL de plasma fresco congelado y 20 gramos de. Al día 20 la paciente

En total fueron necesarias 4 sesiones del mencionado manejo para aliviar la sintomatología mencionada; al día 20 Su PaO_2/FiO_2 aumento a 302 mmHg,

paralelamente con la mejora en la evidencia radiológica, y su saturación de oxígeno fue de 95% al aire ambiente y para el día 20 la paciente presentaba valores de PCR negativos para SARS-CoV-2. Fue dada de alta posterior a 15 días de ingreso padeciendo una tos no productiva leve y con mejoría notoria en las radiografías tomadas al ser dada de alta.

Reportes demuestran que los pacientes ingresados en las Unidades de cuidados intensivos, poseen niveles significativamente altos de citoquinas quimiocinas en sangre. La llamada “tormenta de citoquinas” (definida como disminución de la oxigenación de la sangre, disminución gradual del conteo de linfocitos, de enzimas en plasma, niveles elevados de creatinina, y altos niveles de PCR) y la disfunción endotelial, son factores decisivos en el progreso de la condición médica del paciente. Varios reportes demuestran resultados favorables al tratar a los pacientes con COVID-19 combinando plasmaféresis y terapia de reemplazo de inmunoglobulina como preventivo para evitar el empeoramiento de la condición de salud, y a su vez evitar que el conteo de linfocitos disminuya.

Es de suma importancia el periodo en el que se inicia el tratamiento con plasma y reemplazo de inmunoglobulinas, ya que de iniciarse de forma temprana pudiese prevenir la necesidad de proveer ventilación mecánica y otros cuidados intensivos.

Existen pocos reportes sobre el riesgo del tratamiento con plasma de pacientes convalecientes de COVID-19, ya que el tratamiento con plasma ha sido una opción segura en muchas otras enfermedades. Los efectos adversos de la plasmaféresis incluyen disminución de la presión arterial, arritmias, sensación de frío con elevadas temperaturas, y parestesias. Estos efectos no representarían mayor problema para la seguridad del paciente con riguroso monitoreo de signos vitales.

Se condujo un estudio en el The Prince of Wales Hospital, Hong Kong, con ochenta pacientes que padecían Síndrome Respiratorio Agudo para evaluar la eficacia de la terapia con plasma de pacientes convalecientes de COVID-19. Los resultados mostraron que a los pacientes a los que se les trato con dicha terapia antes del día 14 de la enfermedad, mostraron mejores resultados en la evolución del cuadro patológico.

Otro estudio realizado en Taiwan señala que el uso de terapia con inmunoglobulinas, aplicado a tres trabajadores de la salud gravemente afectados por el SARS-CoV, dio como resultado una significativa reducción en la carga viral y en el antígeno de dicho virus que se exhibió como disminución de IgM, y un aumento en IgG con el paso del tiempo.

En China, se han usado terapias de reemplazo con inmunoglobulinas en múltiples paciente con COVID-19 durante el brote de este nuevo coronavirus. Dichas terapias han mostrado resultados esperanzadores. Sin embargo, como cualquier tratamiento, esta terapia conlleva riesgos, que se dividen en dos categorías: las conocidas y las teóricas.

Las complicaciones conocidas están asociadas con otras enfermedades infecciosas durante la transferencia de sangre y derivados de esta, o reacción a los constituyentes del plasma. Los riesgos teóricos de la terapia con inmunoglobulinas incluyen el fenómeno de Amplificación de la infección dependiente de anticuerpos (ADE). Estudios previos han demostrado que los anticuerpos están dirigidos a un serotipo del virus, pero solamente sub-neutralizan otros subtipos, teniendo como resultado el fenómeno de amplificación de la infección dependiente de anticuerpos.

El ADE puede empeorar los síntomas influyendo como una segunda infección viral, causando gran preocupación para la epidemiología. Este fenómeno ha sido observado en coronavirus por décadas, y ahora infunde gran preocupación que también pueda ocurrir con el SARS-CoV-2.

En Tehran, Iran se llevó a cabo un estudio conducido por la Shahid Beheshti University of Medical Sciences, en Masih Daneshvari Hospital, el cual fue el centro de salud referente para pacientes con COVID-19 entre marzo y abril.

En dicho estudio se definió como pacientes críticamente enfermos a aquellos en los que el deterioro de su estado clínico requería admisión inmediata a la Unidad de Cuidados intensivos, además de aquellos que requerían ventilación invasiva o no invasiva.

Previo a su ingreso a la UCI, muestras de sangre fueron tomadas antes de recibir cualquier tratamiento para este estudio.

Todos los pacientes que participaron eran mayores de 18 años de edad y cumplían con

los criterios de la definición de Berlín para el diagnóstico de Síndrome de Distres respiratorio agudo. Los criterios de exclusión del estudio incluyeron antecedentes de alergia a la albumina, enfermedades neoplásicas enfermedades inflamatorias, sangrado activo, falla renal o hepática crónica, miocardiopatía, bypass coronario reciente, infección por VIH o enfermedad respiratoria crónica severa.

Los fármacos administrados a los pacientes fueron: Favipiravir vo (1600 mg) c/12hr el primer día y 600 mg cada 12hr a partir del segundo día en adelante; Remdesivir 200 mg IV dosis única en el primer día, seguida de una dosis intravenosa diaria de 100mg diario por 5 días. Además, todos los pacientes que desarrollaron infecciones del tracto respiratorio fueron tratados con infusiones intravenosas de Vancomicina y Meropenem a dosis estándar.

La plasmaféresis se aplicó indiscriminadamente en pacientes que estuviera bajo ventilación intermitente mandatorio o ventilación no invasiva con presión positiva para mejorar la saturación de oxígeno y reducir los niveles de mediadores pro-inflamatorios. La vía en la que se administro fue intravenoso por medio de catéter en la vena femoral, a una velocidad de 50-120 ml/min basada en la presión arterial del paciente usando una máquina de hemodiálisis totalmente automática.

El tratamiento fue implementado durante 6 horas cada día, tres veces a la semana a cada paciente cuya condición clínica no presentaba mejoría alguna. Muestras de sangre fueron recolectadas antes y después de cada plasmaféresis para llevar un registro de los parámetros sanguíneos de los pacientes. Durante cada sesión un volumen de 40 MI/Kg del peso corporal del plasma del paciente fue intercambiado por un volumen igual al 5% de albumina human y solución salina al 0.9%. La efectividad del tratamiento fue evaluada y confirmada por la presencia o progresión de inestabilidad hemodinámica y desarrollo de disfunción orgánica.

El principal resultado de dicha terapia fue la mejoría en pacientes con infección severa por COVID-19 posterior a la plasmaféresis, un 60% de los pacientes críticamente afectados por el SARS-CoV-2 bajo ventilación no invasiva con presión positiva sobrevivieron. El resto de pacientes con ventilación mecánica invasiva murieron.

DISCUSION

En medio de la búsqueda crítica de medicamentos y vacunas contra COVID-19, la técnica milenaria de inmunización pasiva utilizando plasma de convalecencia surgió como un salvador para varios pacientes infectados con SARS-CoV2. Muchos estudios observacionales en todo el mundo mostraron mejoras significativas en los resultados clínicos y la mortalidad de los pacientes con COVID-19 gravemente enfermos al reducir la carga viral y la lesión pulmonar, pero algunos estudios de cohortes de pacientes no informaron ningún efecto significativo de la transfusión de plasma para determinar condiciones del paciente. Además, un estudio de metaanálisis de Chan et al. en 2020 informaron incertidumbre para determinar el papel de la terapia con plasma en la reducción de la mortalidad por COVID-19, pero sugieren que se puede aumentar la mejora de los síntomas clínicos hasta en 15 días. Estos informes de pacientes que utilizan la terapia con plasma tienen sus propias advertencias específicas para enmendar, lo que podría resultar en formas más eficientes de estudiar la transfusión de plasma en los casos de COVID-19.

La mayoría de los estudios hasta la fecha mostraron beneficios de la transfusión de plasma en los resultados de los pacientes con COVID-19, pero, como se plantea en los resultados, tenían la limitación de no ser aleatorizados ni controlados. La FDA de EE. UU. recomienda el uso de plasma convaleciente de donantes con títulos de anticuerpos elevados y los estudios han demostrado que la intervención temprana con títulos de anticuerpos neutralizantes más altos muestra mejores resultados clínicos en pacientes con COVID-19.

En el COVID-19 grave, se ha observado una tormenta de citocinas inflamatorias en varios estudios, además de títulos de anticuerpos más altos. Los informes han demostrado que los niveles de IgG anti-SARS-CoV generalmente alcanzan su punto máximo en la cuarta semana y esta respuesta robusta no solo contribuye a la eliminación de la carga viral, sino que también puede conducir a una mejora dependiente de anticuerpos de la infección y daño tisular.

Los estudios sobre COVID-19 aún no han arrojado luz significativa sobre la resistencia a los medicamentos antivirales, existe un alto riesgo de que los antivirales convencionales sean ineficaces contra el SARS CoV-2, debido a registros anteriores de resistencia antiviral. Las mutaciones, o cambios genéticos, surgen naturalmente en todos los virus, incluidos el SARS-CoV-2, a medida que se replican y circulan en las poblaciones humanas. En el caso del SARSCoV-2, estas mutaciones se acumulan a una tasa de alrededor de una a dos mutaciones por mes en todo el mundo. Como resultado de esto, es posible que ya hayan surgido miles de mutaciones en el genoma del SARS-CoV-2 desde que surgió el virus en 2019. Se ha observado que las mutaciones en la estructura de las proteínas.

La terapia con plasma COVID-19 se basa en las limitaciones del procedimiento y procesamiento de recolección de plasma convaleciente. La seguridad y eficacia de la terapia con plasma de convalecencia para el tratamiento con COVID-19 depende en gran medida de las salvaguardias técnicas, éticas y legales de la transfusión (consentimiento informado médico-paciente, cumplimiento de los requisitos reglamentarios, pruebas efectivas de pre-selección y pre-donación de los candidatos, etc.)

CONCLUSIONES

- 1- Los principales efectos del uso del plasma convaleciente en las lesiones pulmonares en los pacientes con enfermedad grave por COVID-19, los estudios revisados concluyeron que el tratamiento con terapia de plasma convaleciente, no tiene beneficio en el tiempo de mejoría clínica dentro de los 28 días de la transfusión en dichos pacientes.
- 2- El uso de plasma convaleciente utilizado en etapas tempranas de la enfermedad, en combinación con terapia de reemplazo de inmunoglobulinas, en la mayoría de casos ayuda a aumentar gradualmente el conteo de linfocitos, y disminuye los elementos que conforman la “tormenta de citoquinas” y quimiocinas.
- 3- Según los diferentes estudios realizados en el plazo propuesto de un año, se concluye que el uso de plasma convaleciente puede ser de utilidad en pacientes con enfermedad por SARS-Cov-2 leve, moderada o grave, pero no muestra ser un tratamiento superior a otras medidas de terapia.
- 4- La terapia con plasma convaleciente no muestra grandes cambios a nivel pulmonar con respecto a pacientes cuyo curso de enfermedad se trató con fármacos, por lo que no debe ser tomado como tratamiento definitivo.

RECOMENDACIONES

- 1- Los estudios revisados sugieren el uso de terapia con plasma convaleciente en etapas iniciales de la enfermedad, para obtener un mayor beneficio.
- 2- Se recomienda el uso de terapia intravenosa de reemplazo de inmunoglobulinas en combinación con el plasma convaleciente para el tratamiento de pacientes críticamente enfermos por el COVID-19.
- 3- Se recomienda usar el tratamiento con plasma convaleciente como coadyuvante con el uso de farmacoterapia y no como monoterapia.
- 4- Limitar su uso en pacientes con la COVID-19 grave ya que pueden tener un efecto nocivo por el riesgo de desarrollar una tormenta de citoquinas

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. JWW DCH. uso de plasma convaleciente en la historia. Cochrane Library. 2020; 2(12).
2. Junior L. uso de plasma convaleciente. Medic Viral. 2020; 42(7B).
3. Chen L XJ. Plasma convaleciente como terapia para COVID-19 GRAVE. Lancet Infectology. 2020; 15(6b): p. 15.
4. PhD KR. Convalescent plasma transfusion for the treatment of COVID-19: Systematic review. Journal of medical virology. 2020; 256(DOI.10).
5. Casadevall A PL. CochraneLibrary.. [Online]; 2020. Acceso 25 de junio de 2021. Disponible en: [online 2020. doi:10.1002/14651858.CD013600.www.cochranelibrary.com.](https://doi.org/10.1002/14651858.CD013600)
6. Comisión CNdITSeccl. portal OMS/ Lineamiento técnico para protocolos de investigación relacionados al uso terapéutico de plasma. [Online]; 2020. Acceso 20 de julio de 2021. Disponible en: [https://www.gob.mx/cnts/documentos/recomendaciones-de-abordaje-para-atender-la.](https://www.gob.mx/cnts/documentos/recomendaciones-de-abordaje-para-atender-la)
7. García NMM. Uso de plasma Convaleciente en pacientes con COVID-19. Elsevier. 2020; 30(9-12).
8. Ricardo Valentini JF. Plasma de convalescientes como terapia para la neumonía por COVID-19 Grave. MEDICINA. BUENOS AIRES. 2020; 80(9-17).
9. Niveditha Devasenapathy MBBS MSc ZYM. 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. the american journal of pathology. 2020; 190(8).

- 10 Bethany L. Brown JM. ELSEVIER. [Online].; 2020. Acceso 12 de junio de 2021.
. Disponible en: <https://www.journals.elsevier.com/transfusion-and-apheresis-science>.
- 11 Thachil J,TN,GS,F. interim guidance on recognition and management of
. coagulopathy in COVID-19. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2020;
220(32).
- 12 Adnan Menderes University Medical Faculty DoH. Division of Hematology,
. University Medical Faculty. [Online].; 2020. Acceso 11 de julio de 2021. Disponible
en: - <https://www.globenewswire.com/news-release/2020/04/14/2015592/0/en/US-FDA-Approvesan-Investigational-Device-Exemption-for-Spectral-Medical-PMX-to-Treat-COVID-19-PatientsSuffering-from-Septic-Shock.html>.
- 13 Kesici S YSBBGr. ELSEVIER. [Online].; 2020. Acceso 25 de julio de 2021.
. Disponible en: www.elsevier.com/locate/transci.
- 14 Fogarty H,TL,NCC,BC. Pulmonary and cardiac pathology in African American
. patients with COVID19: an autopsy series from New Orleans. T. The Lancet
Respiratory Medicine. 2020; 260(22).
- 15 c SB. ELSEVIER. [Online].; 2020. Acceso 23 de OCTUBRE de 2021. Disponible
. en: <https://www.journals.elsevier.com/transfusion-and-apheresis-science>.
- 16 Kai Duana bBLC. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-
. 19 patients. Medicina. buenos aires. 2020; 80(17).
- 17 Convalescent plasma therapy in patients with COVID-19. Journal of clinical
. apheresis. 2020; 112(23).
- 18 Faryal Khamis IAZ. Therapeutic Plasma Exchange in Adults with Severe COVID-19
. Infection. international journal of infectious diseases. 2020; 123(25).
- 19 Seena Tabibi M. Therapeutic Plasma Exchange: A potential Management Strategy
. for Critically Ill COVID-19 Patients. Journal of intensive care medicine. 2020;

190(9).

- 20 RICARDO VALENTINI JF. PLASMA DE CONVALECIENTES COMO . TERAPIA PARA LA NEUMONÍA POR COVID-19 GRAVE. MEDICINA. BUENOS AIRES. 2020; 188(38).
- 21 Mohammed Alodat DJK. Intercambio de plasma terapéutico en pacientes adultos . críticamente enfermos con enfermedad mortal del SARS-CoV-2: un estudio piloto. cuidados intensivos. 2020; 60(12).
- 22 Yvette Tanhehco MHTPP. The use of therapeutic plasma exchange as adjunctive . therapy in the treatment of coronavirus disease 2019: A critical appraisal of the current evidence. Journal of clinical Apheresis. 2021; 36(3).
- 23 Li L ZWHYea.. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical . improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: A randomized. Lancet infectious diseases. 2020; 12(5).
- 24 Corone GAC. Uso de plasma convaleciente en pacientes con COVID-19. Medicina. . buenos Aires. 2020; 203(34).
- 25 Balogun ÁPSA. ELSEVIER. [Online]; 2021. Acceso 10 de Juliode 2021. Disponible . en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1548559521000161>.
- 26 Lerzan Dogana 1K. ELSEVIER. [Online]; 2020. Acceso 12 de JUNIO de 2021. . Disponible en: journals.elsevier.com/brain-behavior-and-immunity.
- 27 Duan J,HK,YL,L. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and . other coronaviruses. [Online]; 2020. Acceso 10 de juniode 2021. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>.
- 28 Duan J,HK,YL,L. FDA.Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Blood . Purification Device to Treat COVID-19. [Online]; 2020. Acceso 23 de febrerode 2021. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press->

[announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-blood-purification-device-treat-covid-19.](#)

- 29 Hashemian M. Plasmapheresis reduces cytokine and immune cell levels in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *Pulmonology Journal*. 2020; 190(21).
- 30 Ramtin Pourahmad¹ & Bobak Moazzami^{1,2} & NR. *Comprehensive clinical medicine*. [Online]; 2020. Acceso 12 de marzo de 2021. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531043720302543?via%3Dihub>
- 31 Hua Shi a bH. Successful treatment with plasma exchange followed by intravenous immunoglobulin in a critically ill patient with COVID-19. *Journal antimicrobial*. 2020; 130(12).
- 32 Galván CA. *revista peruana de medicina experimental y salud publica*. [Online]; 2020. Acceso 24 de abril de 2021. Disponible en: <https://www.scielosp.org/article/rpmesp/2020.v37n4/746-754/>.
- 33 Fahad Faqih^{1,2} A. A pilot study of therapeutic plasma exchange for serious SARS-CoV-2 disease (COVID-19): A structured summary of a randomized controlled trial study protocol. *lancet infectious diseases*. 2020; 190(21).
- 34 J. Zenga bSYXD. *ELSEVIER*. [Online]; 2021. Acceso 20 de julio de 2021. Disponible en: www.sciencedirect.com.
- 35 A. Hecimovi ICKd. *ELSEVIER*. [Online]; 2021. Acceso 22 de Julio de 2021. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1246782021000653?via%3Dihub>
- 36 Massimo Franchini M, Claudia Glingani B, Morandi M. Safety and Efficacy of Convalescent Plasma in Elderly COVID-19 Patients: The RESCUE Trial.

- . MayoClinic. 2021; 140(21).
- 37 Sondas Alsharidaha MA. COVID-19 convalescent plasma treatment of moderate and severe cases of SARS-CoV-2 infection: A multicenter interventional study. *Lancet Infectious Diseases*. 2020; 220(12).
- 38 B. Sakem MRUN. ELSEVIER. [Online].; 2021. Acceso 24 de JUNIO de 2021. Disponible en: <https://www.journals.elsevier.com/transfusion-and-apheresis-science>.
- 39 * NKM*1WM. Eficacia del plasma de convalecencia inactivado por patógenos COVID-19 para pacientes con COVID-19 agudo de moderado a grave: un estudio de control de casos coincidentes. *75 BLOOD*. 2020; 136(1).
- 40 Eric Salazar *PAC. Significantly Decreased Mortality in a Large Cohort of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients Transfused Early with Convalescent Plasma Containing High-Titer AntieSevere Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Spike Protein IgG. *Journal of Pathology*. 2021; 191(1).
- 41 Alward KAa. ELSEVIER. [Online].; 2020. Acceso 22 de JULIO de 2021. Disponible en: <https://www.journals.elsevier.com/case-reports-in-womens-health>.
- 42 Erica M. Wood 1LJEaZKM. Blood Spotlight. [Online].; 2020. Acceso 22 de julio de 2021. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.07.21249390v2>.
- 43 Sumit Saha SK. Convalescent plasma therapy - a silver lining for COVID-19 management? *Journal hematology*. 2021; 202(4).
- 44 Joyner MJ BKKSkk. ELSEVIER. [Online].; 2021. Acceso 23 de julio de 2021. Disponible en: [https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(20\)30651-0/fulltext](https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(20)30651-0/fulltext).
- 45 M.A. Munir a bPAT. ELSEVIER. [Online].; 2021. Acceso 23 de JUNIO de 2021.

- . Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/journal/transfusion-clinique-et-biologique>.
- 46 Senefe JW. MedRXIV THE preprint server for health sciences. [Online].; 2020.
. Acceso 23 de julio de 2021. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.11.08.20224790v1>.
- 47 Anup Agarwal cAMsEGKs. theBMJ. [Online].; 2020. Acceso junio de 2021 de
. 2020. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/371/bmj.m3939>.
- 48 Roback JD GJ. ELSEVIER. [Online].; 2021. Acceso 23 de junio de 2021.
. Disponible en: <https://www.journals.elsevier.com/transfusion-and-apheresis-science>.
- 49 Paola de Candia 1FPSGRLGADR. Science CellPress open access. [Online].; 2021.
. Acceso 23 de julio de 2021. Disponible en: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-applications-inds-cber-regulated-products/recommendations-investigational-covid-19-convalescent-plasma>.
- 50 William R. Redden MD,L,MC. the new england journal of medicine. [Online].;
. 2021. Acceso 23 de julio de 2021. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM191912111812406>.
- 51 Michael J. Joyner mRE. the new wngland journal of medicine. [Online].; 2021.
. Acceso 24 de julio de 2021. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2031893>.

ANEXOS

ANEXO 1. Etapas de la enfermedad en humanos

Tabla 1. Etapas de la enfermedad en humanos. (Tomado de Etiology and pathophysiology of SARS-CoV-2)

Tabla 1: Etapas de la enfermedad por SARS-CoV-2 en humanos			
Etapa 1	Etapa 2	Etapa 3	Etapa 4
Periodo de incubación	Periodo de contagiosidad	Periodo de contagiosidad	Periodo de resolución
Paciente asintomático	Paciente sintomático no grave	Paciente sintomático, con deterioro respiratorio grave	Periodo asintomático
Con o sin virus detectable	Con virus detectable	Con virus detectable con alta carga	Con o sin virus detectable

(Irlanda Alvarado Amador,* Jessica Bandera Anzaldo,* Laura Elena Carreto Binaghi,‡ Gandhi Fernando Pavón Romero,§ Alejandro Alejandro García)

ANEXO 2. Criterios GRADE para la evaluación de la evidencia científica.

Tabla 2. Criterios GRADE para la evaluación de la evidencia científica.

Criterios GRADE para valorar la calidad de la evidencia			
Calidad de evidencia	Diseño de estudio	Disminuir si*	Aumentar si*
Alta	ECA	Importante (-1) o muy importante (-2) limitación de la calidad del estudio	Asociación fuerte, sin factores de confusión, consistente y directa (+1)**
Moderada		Inconsistencia importante (-1)	Asociación muy fuerte, sin amenazas importantes a la validez (no sesgos) y evidencia directa (+2)
Baja	Estudio observacional	Alguna (-1) o gran (-2)*** incertidumbre acerca de que la evidencia sea directa	
Muy baja	Cualquier otra evidencia	Datos escasos o imprecisos (-1) Alta probabilidad de sesgo de notificación(-1)	Gradiente dosis respuesta(+1) Todos los posibles factores confusores podrían haber reducido el efecto observado (+1)

*1 = subir o bajar un nivel (por ejemplo, de alta a intermedia); 2 = subir o bajar dos niveles (por ejemplo, de alta a baja).

** Un riesgo relativo estadísticamente significativo > 2 ($< 0,5$), basado en evidencias consistentes en 2 o más estudios observacionales, sin factores de confusión plausibles.

*** Un riesgo relativo estadísticamente significativo > 5 ($< 0,2$), basado en evidencia directa y sin amenazas importantes.