

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS



CHMH
CENTENARIO
HOSPITAL MIGUEL HIDALGO
Contigo al 100

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN DE
PLASMA DE PACIENTES CONVALECIENTES DE
COVID19 E INMUNOGLOBULINA HUMANA EN
PACIENTES CRÍTICAMENTE ENFERMOS CON
INFECCIÓN POR SARS-COV-2 . ENSAYO CLÍNICO
CONTROLADO.**

TESIS

PRESENTADA POR:

José Lenin Beltrán González

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

ASESOR (ES)

Dr. Mario González Gámez

Dr. José Manuel Arreola Guerra

Aguascalientes, Ags., febrero de 2021

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Autorizaciones



HOJA DE AUTORIZACIONES

Eficacia y Seguridad de la Administración de Plasma de Pacientes Convalecientes de COVID19 e Inmunoglobulina Humana en pacientes Críticamente Enfermos con infección por SARS-COV-2 . Ensayo Clínico Controlado.

DR. SAMUEL DUEÑAS CAMPOS
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

DRA. GABRIELA RAMÍREZ MORALES
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO DE MEDICINA INTERNA

DR. MARIO GONZÁLEZ GÁMEZ
ASESOR DE TESIS

DR. JOSÉ MANUEL ARREOLA GUERRA
ASESOR DE TESIS

DRA. MARÍA DE LA LUZ TORRES SOTO
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN



AGUASCALIENTES, AGS, A 27 DE NOVIEMBRE DE 2020.



DRA. MARÍA DE LA LUZ TORRES SOTO
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

27 de noviembre de 2020

PRESENTE

Estimada Dra. Torres:

En respuesta a la petición hecha al médico residente *José Lenin Beltrán González*, relacionada a presentar una carta de aceptación de su trabajo de tesis titulado:

Eficacia y Seguridad de la Administración de Plasma de Pacientes Convalecientes de COVID-19 e Inmunoglobulina Humana en pacientes Críticamente Enfermos con infección por SARS-COV-2 .
Ensayo Clínico Controlado.

Me permito informarle que, una vez leído y corregido el documento, considero que llena los requisitos para ser aceptado e impreso como trabajo final.

Sin más por el momento aprovecho la oportunidad para hacerle llegar un cordial saludo.

ATENTAMENTE



DR. MARIO GONZALEZ GAMEZ
ASESOR DE TESIS
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO



DR. JOSÉ MANUEL ARREOLA GUERRA
ASESOR DE TESIS
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

c.c.p. Coordinación de Investigación, CHMH
c.c.p. Secretaría de Investigación y Posgrado del Centro de Ciencias de la Salud, UAA.
c.c.p. Archivo

Av. Gómez Morín s/n, Col. La Estación la Alameda C.P. 20259
Aguascalientes, Ags.

T. 449 994 67 20
www.chmh.gob.mx



**COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACION
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

CEI/108/20

Aguascalientes, Ags., a 28 de Abril de 2020

**DR. JOSE LENIN BELTRAN GONZALEZ
INVESTIGADOR PRINCIPAL**

En cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su Sesión del día 16 de Abril de 2020, con número de registro 2020-R-44 revisó y decidió Aprobar el proyecto de investigación para llevar a cabo en este Hospital, titulado:

***EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA ADMINISTRACION DE PLASMA DE PACIENTES CONVALECIENTES DE COVID-19 E INMUNOGLOBULINA HUMANA EN PACIENTES CRITICAMENTE ENFERMOS CON INFECCION POR SARS-CoV-2. Ensayo clínico Controlado*.**

Se solicita a los investigadores reportar avances y en su caso los resultados obtenidos al finalizar la investigación. En caso de existir modificaciones al proyecto es necesario que sean reportadas al Comité.

Sin otro particular, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE


**DR. CARLOS ALBERTO DOMINGUEZ REYES
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN**



C.c.p.- DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO.- JEFA DEL DEPTO. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.

JMAG/cmva *

**COMITÉ DE INVESTIGACIÓN
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

CI/097/20
Aguascalientes, Ags., a 28 de Abril de 2020

**DR. JOSE LENIN BELTRAN GONZALEZ
INVESTIGADOR PRINCIPAL**

En cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Comité de Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su Sesión del día 16 de Abril de 2020, con número de registro 2020-R-44 revisó y decidió Aprobar el proyecto de investigación para llevar a cabo en este Hospital, titulado:

"EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA ADMINISTRACION DE PLASMA DE PACIENTES CONVALECIENTES DE COVID-19 E INMUNOGLOBULINA HUMANA EN PACIENTES CRITICAMENTE ENFERMOS CON INFECCION POR SARS-CoV-2. Ensayo clínico Controlado".

e solicita a los investigadores reportar avances y en su caso los resultados obtenidos al finalizar la investigación. En caso de existir modificaciones al proyecto es necesario que sean reportadas al Comité.

Sin otro particular, le envió un cordial saludo.

ATENTAMENTE

PA

**DR. CARLOS ALBERTO DOMINGUEZ REYES
SECRETARIO TECNICO DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN**



C.c.p.- DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO.- JEFA DEL DEPTO. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.

JMAG/cmva*



DICTAMEN DE LIBERACIÓN ACADÉMICA PARA INICIAR LOS TRÁMITES DEL EXAMEN DE GRADO - ESPECIALIDADES MÉDICAS



Fecha de dictaminación dd/mm/aa: 04/12/20

NOMBRE: JOSE LENIN BELTRAN GONZALEZ ID: 234333

ESPECIALIDAD: MEDICINA INTERNA LGAC (del posgrado): ENFERMEDADES INFECCIOSAS DEL ADULTO

TIPO DE TRABAJO: (X) Tesis () Trabajo práctico

TITULO: EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN DE PLASMA DE PACIENTES CONVALESCIENTES DE COVID19 E INMUNOGLOBULINA HUMANA EN PACIENTES CRÍTICAMENTE ENFERMOS CON INFECCIÓN POR SARS-COV-2 . ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO

IMPACTO SOCIAL (señalar el impacto logrado): IDENTIFICACIÓN DE TERAPIAS EMERGENTES CONTRA COVID-19 QUE REDUZCAN COMPLICACIONES

INDICAR SI/NO SEGÚN CORRESPONDA:

Elementos para la revisión académica del trabajo de tesis o trabajo práctico:

- SI El trabajo es congruente con las LGAC de la especialidad médica
SI La problemática fue abordada desde un enfoque multidisciplinario
SI Existe coherencia, continuidad y orden lógico del tema central con cada apartado
SI Los resultados del trabajo dan respuesta a las preguntas de investigación o a la problemática que aborda
SI Los resultados presentados en el trabajo son de gran relevancia científica, tecnológica o profesional según el área
SI El trabajo demuestra más de una aportación original al conocimiento de su área
SI Las aportaciones responden a los problemas prioritarios del país
NO Generó transferencia del conocimiento o tecnológica
SI Cumpe con la ética para la investigación (reporte de la herramienta antiplagio)
El egresado cumple con lo siguiente:
SI Cumple con lo señalado por el Reglamento General de Docencia
SI Cumple con los requisitos señalados en el plan de estudios (créditos curriculares, optativos, actividades complementarias, estancia, etc)
SI Cuenta con los votos aprobatorios del comité tutorial, en caso de los posgrados profesionales si tiene solo tutor podrá liberar solo el tutor
SI Cuenta con la aprobación del (a) Jefe de Enseñanza y/o Hospital
SI Coincide con el título y objetivo registrado
SI Tiene el CVU del Conacyt actualizado
NO Tiene el artículo aceptado o publicado y cumple con los requisitos institucionales

Con base a estos criterios, se autoriza se continúen con los trámites de titulación y programación del examen de grado Sí x

No

FIRMAS

Revisó:

NOMBRE Y FIRMA DEL SECRETARIO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO:

Dr. Ricardo Ernesto Ramirez Orozco

Autorizó:

NOMBRE Y FIRMA DEL DECANO:

Dr. Jorge Prieto Macias

Nota: procede el trámite para el Depto. de Apoyo al Posgrado

En cumplimiento con el ART. 105C del Reglamento General de Docencia que a la letra señala entre las funciones del Consejo Académico: ... Ceder la eficiencia terminal del programa de posgrado y el Art. 105F las funciones del Secretario Técnico, llevar el seguimiento de los alumnos.

AGRADECIMIENTOS.

A la Universidad Autónoma de Aguascalientes por su respaldo académico y profesional que hacen posible este resultado.

Agradezco a cada uno de los médicos adscritos que aportaron a mi formación, cada uno tiene un aspecto positivo que deja una huella en mi persona.

Agradezco al personal de enfermería y reconozco su labor en la atención de los pacientes.

Especialmente, agradezco a mis compañeros residentes, a mis compañeros mayores por su instrucción, su compañerismo y su amistad. A mis compañeros residentes menores agradezco su interés por aprender, admiro su responsabilidad y compromiso pero sobre todo agradezco su amistad.

Después de 4 años transcurridos, me doy cuenta que no soy el mismo hombre que llegó al hospital de Galeana. Todas las experiencias que me ha aportado la vida durante este periodo en el que he estado realizando la especialidad han forjado una mentalidad diferente. Ingresé con el objetivo de derivarme para realizar la subespecialidad en oncología médica y hoy me despido orgullosamente como médico internista.

Dr. Jose Lenin Beltrán González.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Esta tesis la dedico a mis padres, a Mirna mi madre por su ejemplo de carácter, resiliencia y amor; A Rafael mi padre, este esfuerzo está honrando tu memoria.

-José Lenin Beltrán González-

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

INDICE

INDICE 1

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES..... 2

ÍNDICE DE TABLAS 2

RESUMEN 3

RESUMEN EN INGLÉS (ABSTRACT)..... 4

INTRODUCCIÓN..... 5

CAPÍTULO 1: MARCO TEÓRICO..... 6

 TEMA DE INVESTIGACIÓN 6

 OBJETIVO PRINCIPAL 6

 OBJETIVOS SECUNDARIOS 6

 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... 6

CAPÍTULO 2: ANTECEDENTES 7

 CORONAVIRUS DE LA COVID-19 7

 MECANISMOS DE TRANSMISIÓN DE LA INFECCIÓN VIRAL. 8

 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2..... 9

 CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS DE LA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2..... 10

 DIAGNÓSTICO DE LA COVID-19 11

 INMUNOLOGÍA DE LA COVID-19. 12

 INMUNOTERAPIA PASIVA..... 14

 PLASMA DE PACIENTES CONVALECIENTES..... 16

 INMUNOGLOBULINA HUMANA. 19

CAPÍTULO 3: MATERIAL Y MÉTODOS 22

 ANÁLISIS ESTADÍSTICO..... 26

CAPÍTULO 4: RESULTADOS..... 26

 DESENLACES 33

 EVENTOS ADVERSOS..... 35

CAPÍTULO 5: DISCUSIÓN 38

CAPÍTULO 5: CONCLUSIONES..... 41

GLOSARIO 42

BIBLIOGRAFIA..... 43

ANEXOS	48
ANEXO A.- SOLICITUD DE PLASMA DE PACIENTE CONVALECIENTE	48
ANEXO B.- COPIA DE CARATULA DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	49
ANEXO C.- CARTEL DE PROMOCIÓN PARA DONADORES ALTRUISTAS.	50

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES.

ILUSTRACIÓN 1 PACIENTES RECLUTADOS	30
ILUSTRACIÓN 2: ESTIMACIÓN DE SUPERVIVENCIA POR KAPLAN-MEIER.	37
ILUSTRACIÓN 3 ESTIMACIÓN DE SUPERVIVENCIA KAPLAN-MEIER. (ANÁLISIS POR PROTOCOLO).	38

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y COMORBILIDAD DE LA POBLACIÓN. (ANÁLISIS INTENCIÓN A TRATAMIENTO)	27
TABLA 2 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y COMORBILIDAD DE LA POBLACIÓN (ANÁLISIS POR PROTOCOLO).	28
TABLA 3 SIGNOS VITALES E ÍNDICE DE OXIGENACIÓN AL INGRESO. (ANÁLISIS INTENCIÓN A TRATAR)	30
TABLA 4 SIGNOS VITALES E ÍNDICE DE OXIGENACIÓN AL INGRESO (ANÁLISIS POR PROTOCOLO).	30
TABLA 5 ESCALAS DE PRONÓSTICO. (ANÁLISIS INTENCIÓN A TRATAR).	31
TABLA 6 ESCALAS DE PRONÓSTICO (ANÁLISIS POR PROTOCOLO)	31
TABLA 7 MARCADORES INFLAMATORIOS (ANÁLISIS INTENCIÓN A TRATAR)	31
TABLA 8 MARCADORES INFLAMATORIOS (ANÁLISIS POR PROTOCOLO).	32
TABLA 9 DESENLACES (ANÁLISIS INTENCIÓN A TRATAR).	33
TABLA 10 DESENLACES (ANÁLISIS POR PROTOCOLO).	33
TABLA 11 COMPLICACIONES (ANÁLISIS DE INTENCIÓN DE TRATAMIENTO).	35
TABLA 12COMPLICACIONES (ANÁLISIS POR PROTOCOLO).	36
TABLA 13 TERAPIA COADYUVANTE (ANÁLISIS DE INTENCIÓN DE TRATAMIENTO).	37
TABLA 14 TERAPIA COADYUVANTE (ANÁLISIS POR PROTOCOLO).	37

RESUMEN

Introducción: En diciembre de 2019 fue detectada en China una nueva infección por coronavirus humano (COVID-19). Debido a la ausencia de alternativas de tratamiento terapéutico que hayan confirmado su efectividad, se han optado por alternativas potenciales que han demostrado ser de utilidad en el contexto de brotes epidémicos previos. Ha surgido el interés por la utilización de plasma de pacientes convalecientes (PC) y de inmunoglobulina humana (IVIg) con el objetivo de mejorar el pronóstico de los pacientes que cursan formas graves de COVID-19.

Objetivo: Evaluar la seguridad y eficacia de la administración de plasma de pacientes convalecientes e inmunoglobulina humana en pacientes críticos de COVID-19.

Metodología: Ensayo clínico controlado, sorteado, de pacientes con neumonía secundaria a infección por COVID-19 con criterios de enfermedad grave o crítica aleatorizados 2:1 para recibir PC a una dosis de 200 ml cada 24 horas por 2 dosis o IVIg 0.3 gr por Kg de peso corporal ideal durante 5 días.

Resultados: Fueron incluidos 190 pacientes, 130 aleatorizados PC y 60 a IVIg. En el análisis por protocolo administrado fueron incluidos 165 pacientes de los cuales 95 recibieron PC y 70 IVIg. La edad promedio fue de 58 años (IQR 47 – 72), predominando el sexo masculino (n=119, 62.6%). La comorbilidad más frecuente fue el sobrepeso y obesidad (80.5%). El tiempo promedio de hospitalización fue de 12 días (IIC 6 – 22), no se presentó diferencia entre grupos (15 vs 14 días, p= 0.68). La mortalidad global fue del 53 % (n= 102), sin diferencia entre grupos tanto al final de la hospitalización (53.8 vs 53.3 %, p =1.0) ni a 28 días (46.2 vs 43 %, p=0.75).

Conclusiones: La utilización de inmunoglobulina o plasma convaleciente en pacientes gravemente enfermos o bajo ventilación mecánica por COVID-19 no fue diferente en días de hospitalización y ni en mortalidad.

Resumen en Inglés (Abstract)

Introduction: In December 2019, a new human coronavirus infection (COVID-19) was detected in China. Due to the absence of therapeutic treatment alternatives that have confirmed their effectiveness, potential alternatives have been chosen that have proven to be useful in the context of previous epidemic outbreaks. Interest has arisen in the use of convalescent patient plasma (CP) and human immunoglobulin (IVIg) with the aim of improving the prognosis of patients with severe forms of COVID-19.

Objective: To evaluate the safety and efficacy of the administration of plasma from convalescent patients and human immunoglobulin in critically ill patients with COVID-19 infection.

Methodology: Randomized controlled clinical trial of patients with pneumonia secondary to COVID-19 infection with criteria of severe or critical illness randomized 2: 1 to receive PC at a dose of 200 ml every 24 hours for 2 doses or IVIg 0.3 gr per Kg of ideal body weight for 5 days.

Results: 190 patients were included, 130 randomized to PC and 60 to IVIg. In the analysis per administered protocol, 165 patients were included, of which 95 received PC and 70 IVIg. The average age was 58 years (IQR 47 - 72), with a predominance of males (n = 119, 62.6%). The most frequent comorbidity was overweight and obesity (80.5%). The mean time of hospitalization was 12 days (IIC 6 - 22), there was no difference between groups (15 vs 14 days, p = 0.68). Overall mortality was 53% (n = 102), with no difference between groups both at the end of hospitalization (53.8 vs 53.3%, p = 1.0) or at 28 days (46.2 vs 43%, p = 0.75).

Conclusions: The use of immunoglobulin or convalescent plasma in seriously ill patients or under mechanical ventilation due to COVID-19 was not different in days of hospitalization and nor in mortality.

INTRODUCCIÓN

Desde diciembre del 2019 inició el reporte de pacientes con enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19) causada por el Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo (SARS-COV-2). Sus características de infectividad y virulencia provocaron una rápida propagación a nivel mundial siendo declarada formalmente como pandemia en febrero del 2020.(1,2)

De acuerdo a los reportes estadísticos de la Dirección General Epidemiología del gobierno de México a la fecha existen un total de 1.02 millones pacientes confirmados por prueba de RT-PCR para SARS-COV-2, 22.14% de requerimiento hospitalario y 100,823 defunciones.(3)

Las estrategias de contención del virus están enfocadas a limitar la cadena de transmisión con estrategias de confinamiento.

Debido a la ausencia de alternativas de tratamiento terapéutico que hayan confirmado su efectividad, se han optado por alternativas potenciales que han demostrado ser de utilidad en el contexto de brotes epidémicos previos.

La terapia inmunológica basada en la transferencia pasiva de anticuerpos es una estrategia que busca aprovechar la capacidad de inmunofijación y neutralización contra diferentes antígenos presentes en los agentes patógenos.

En este documento analizamos los desenlaces clínicos de la administración de plasma convaleciente (PC) o inmunoglobulina humana (IVIg) a pacientes críticamente enfermos por infección secundaria a COVID-19.

CAPÍTULO 1: MARCO TEÓRICO

Tema de investigación

Eficacia y seguridad del uso de terapia inmunológica pasiva en el contexto de formas graves o críticas de infección por SARS-CoV-2 que cursan hospitalizados con neumonía, o síndrome de dificultad respiratoria que requiere de ventilación mecánica invasiva.

Objetivo principal

Evaluar la seguridad y eficacia de la administración de plasma de pacientes convalecientes o inmunoglobulina humana en pacientes críticos con infección por SARS-CoV-2. Los desenlaces serán tiempo de hospitalización y mortalidad total y a 28 días.

Objetivos secundarios

Los desenlaces secundarios serán tiempo de ventilación mecánica invasiva, análisis de factores de riesgo asociados a mortalidad a 28 días.

Planteamiento del problema

En diciembre de 2019 fue detectada en China una nueva infección por coronavirus humano (COVID-19). Sus características de infectividad y virulencia provocaron una rápida propagación, siendo declarada pandemia en febrero del 2020. La mortalidad atribuida a la infección oscila entre el 3 y 5 %. Los principales factores de riesgo son la edad, el sexo masculino y las comorbilidades crónico degenerativas. Debido a la ausencia de alternativas terapéuticas se han optado por alternativas potenciales como la inmunoglobulina humana (IVIg) o el plasma de pacientes convalecientes (PC). Debido a la gravedad de los casos y la mortalidad asociada es apremiante buscar alternativas terapéuticas.(2)

CAPÍTULO 2: ANTECEDENTES

Coronavirus de la COVID-19

Los coronavirus son un grupo de virus envueltos con genoma de ARN monocatenario no segmentado de sentido positivo. Se clasifican como Nidovirales, familia *Coronaviridae* que a su vez se dividen en cuatro géneros: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gamacoronavirus* y *Deltacoronavirus*.(4)

El virus responsable de la epidemia que comenzó en Wuhan identificado inicialmente por Wu et al y Zhou et al. fue nombrado WH-Human 1 y 2019-nCoV respectivamente pero el 11 de febrero del 2020 la OMS nombró oficialmente al virus como SARS-CoV-2. (5,6)

Se trata de un *Betacoronavirus* que en su conformación genética tiene un ARN monocatenario de sentido positivo, de casi 30 Kbp, tiene una forma esférica y un diámetro de 80 a 120 nm. Su estructura contiene proteínas estructurales altamente conservadas en los coronavirus como las proteínas espigas (S), membrana (M) y la envoltura (E); Estas proteínas y la nucleocápside (N) conforman al virión que recubre el ARN.(5)

Durante los primeros casos de neumonía atípica reportada en Wuhan, provincia de Hubei, China se realizó el estudio genético y análisis de secuenciación para caracterizar lo que en su momento se describió como un nuevo coronavirus.

Mediante la alineación de secuencias genéticas de otros miembros representativos del género betacoronavirus se realizó mapeo genético, alineación de secuencias y predicción de ORF. El orden de los genes fueron: Replicasa ORF1ab; Proteína S; envoltura E, membrana M y nucleocápside N. Los cuales son similares al SARS-CoV tor2 y a un coronavirus asociado con murciélagos (SL-CoVZC45).(5)

La proteína S es una de las más estudiadas ya que de forma similar a otras cepas coronavirus como el SARS-CoV- y coronavirus similares al SARS-CoV de

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

murciélagos, contiene un dominio de unión al receptor (BRD) que es esencial para el acople e infección a las células diana del huésped(6). La secuenciación del BRD del SARS-CoV-2 está más estrechamente relacionadas con las del SARS-CoV-1 (73.8 al 74.9% de identidad de aminoácidos) y la de los coronavirus similares al SARS incluida cepas Rs 4874, Rs 7323 y Rs 4231 (tienen una identidad de aminoácidos de hasta el 76.9%) que pueda utilizar el receptor de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE 2) humana para entrar a la célula.(7) Este dominio tiene la característica de que presenta deleciones de aminoácidos en posiciones 433-437 y 460-472 en comparación a la secuencia del SARS-CoV y dichas regiones interactúan directamente con la ACE2 humana, por lo que facilita la transmisión de persona a persona.(8)

Mecanismos de Transmisión de la Infección Viral.

Actualmente no existe un tratamiento farmacológico o una vacuna efectiva contra el curso de diseminación y enfermedad por la infección del SARS-CoV-2.

La única estrategia preventiva efectiva es romper con la cadena de transmisión del virus.(9)

El SARS-CoV-2 se disemina principalmente por medio de secreciones aerodigestivas o gotas de saliva contaminadas que se dispersan al respirar, estornudar, toser o al hablar, estas secreciones pueden depositarse en objetos que pueden servir de fómites que al estar en contacto con las manos o llevarlas a la zona T de la cara entran en contacto con las mucosas donde finalmente ingresan a la vía respiratoria e infectan las células diana.(9)

Dentro de los modelos de transmisión viral se describen modelos de infección directa e indirecta. Los mecanismos directos se presentan cuando hay convivencia con personas infectadas que pueden o no presentar síntomas. Al hablar, toser, estornudar expulsan gotas de saliva, estas miden aproximadamente de 5-10 μm de diámetro y potencialmente tiene un alto grado de infectividad a 1 metro de distancia con un tiempo promedio de 3 a 16

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

horas.(10) Estas gotas infectantes pueden depositarse en objetos y servir como un fomite donde conservan la capacidad infectante por horas o días dependiendo el tipo de material y la temperatura ambiental(11). Por otro lado la generación de aerosoles que son partículas que se logran suspender en el aire por tener un diámetro menor que ronda alrededor de $< 5 \mu\text{m}$ representa un mecanismo infectante indirecto, ya que se ha demostrado que en áreas cerradas de mala ventilación o durante la ventilación de algún paciente hospitalizado o la realización de un procedimiento invasivo a un paciente, existe diseminación de ARN viral en el aire lo que aumenta el riesgo de inhalación de partículas con alta carga viral lo que tiene una correlación con la posterior infección clínica y la gravedad de la misma.(12)

Actualmente no se conoce de manera certera la dosis mínima infectante, la viabilidad exacta del virus expuesto a diferentes variables ambientales y el papel que juega la transmisión indirecta. Incluso publicaciones han relacionado el uso de cubrebocas con exposición a dosis no infectantes del virus lo que genera la producción de anticuerpos y la relativa resistencia a desarrollar enfermedad clínica por SARS-CoV-2.(9,13,14)

Características Clínicas de la Infección por SARS-CoV-2.

De acuerdo a un artículo publicado de serie de casos del hospital Zhongnan de la Universidad de Wuhan donde se incluyeron a un total de 138 pacientes confirmados de COVID-19 las duraciones medias desde el inicio de los síntomas hasta presentar disnea fue de 5 a 8 días, los síntomas más comunes de la enfermedad fueron fiebre (98.6%), fatiga (69.6%), mialgias (34.8%) y disnea (31.2%). De este grupo de pacientes el 26% requirió atención en una unidad de cuidados intensivos y se reportó una mortalidad de 4.3%.(15)

Características Anatomopatológicas de la Infección por SARS-CoV-2.

El SARS-CoV-2 al estar presente en secreciones o aerosoles contaminados ingresa huésped al tener contacto con las mucosas y finalmente ingresar a las vías respiratorias. Aunque la COVID-19 es una enfermedad sistémica la patología respiratoria es la que predomina y se relaciona con SDRA y alta mortalidad.(16)

De acuerdo a un estudio de tipo retrospectivo realizado entre el 19 de marzo y 25 de abril del 2020 en tres centros de Nueva York y un hospital de Italia donde se obtuvo tejido pulmonar mediante autopsia de pacientes con causa de muerte secundaria a infección por COVID-19, se reportó una gran inflamación en las vías respiratorias. La evaluación microscópica la cual incluyó algunas muestras de inmunohistoquímica encontró la formación de membranas hialinas así como hiperplasia de células AT2. Se encontró trombos grandes en el 42% de los pulmones examinados y 84% presentaba microtrombos. (17)

El SARS-CoV y el SARS-CoV-2 son virus que tienen una gran similitud estructural y filogenética. Las proteínas pico presentes en sus superficies tienen una estructura tridimensional casi idénticas las cuales tienen una fuerte afinidad para unirse a la ECA2 (9,10). A nivel pulmonar hasta el 83% de células infectadas son células epiteliales alveolares tipo II que expresan una gran cantidad de ECA2 lo que sugiere que estas células son reservorio de invasión viral. (18)

De acuerdo a los hallazgos de Wan y colaboradores el SARS-CoV-2 tiene una capacidad más eficiente de reconocer el receptor ECA 2 en comparación con SARS-COV ya que tiene un residuo de glutamina en la posición 394 del BRD correspondiente al residuo 479 del SARS-CoV que reconoce a la lisina 31 del ECA2 lo que aumenta su afinidad y la capacidad de transmisión de persona a persona. (18)

La expresión de ECA 2 además del epitelio pulmonar se encuentra en muchos tejidos incluidos el corazón, riñones, endotelio e intestino por lo que se plantean rutas de transmisión e infección extrapulmonares, así como manifestaciones sistémicas de la COVID-19.(19–21) La distribución tisular de la ECA2 en otros órganos podría explicar la disfunción multiorgánica observada en los pacientes.

Existe una creciente evidencia de que la propagación del coronavirus SARS-CoV-2 a través de aerosoles es una de las vías más significativas de la diseminación de virus.(22) La carga viral de las emisiones durante el hablar, cantar, toser y estornudar es variable. Influye el tamaño de las partículas, el medio ambiente de exposición y la susceptibilidad del huésped. Es particularmente relevante centrarse en la transmisión pre sintomática y asintomática, ya que se espera que las personas con síntomas permanezcan en casa. Se han observado ambos y la transmisión puede ocurrir de 1 a 3 días antes del desarrollo de los síntomas, que pueden causar aproximadamente la mitad de las infecciones.(13) El rango típico de copias de ARN en muestras de la garganta y el esputo de pacientes con COVID-19 es $10^4 - 10^{11}$ mL⁻¹. A la fecha la cantidad de copias virales que se necesita para que en un huésped se desarrolle la infección es desconocida. De acuerdo a información indirecta la dosis media que provoca una infección en el 50% de sujetos susceptibles es de entre 100 a 1000 copias virales con una media de 316 copias.

El periodo de incubación del virus de acuerdo a diferentes publicaciones varía de 2 a 14 días en consonancia con la de otros coronavirus humanos conocidos incluidos el SARS y MERS.(23)

Diagnóstico de la COVID-19

Si bien se ha detectado material genético del SARS-CoV-2 en diferentes muestras de fluidos corporales(15), hasta la fecha la determinación de Rt-PCR para SARS-CoV-2 por medio de hisopado de nasofaringe y orofaringe es la prueba más utilizada y confiable para el diagnóstico de COVID-19. La línea de tiempo de positividad de la PCR se vuelve detectable desde los días 1 al 3 de los síntomas y alcanza su punto máximo dentro de la primera semana de inicio

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

de los síntomas, puede persistir positiva más allá de 3 semanas sin embargo un resultado de PCR “positivo” solo refleja la detección de material genético viral y no necesariamente persistencia de virus viables. La línea de tiempo de la positividad de la PCR es diferente en otras muestras que no sean hisopos nasofaríngeos. La positividad de la PCR disminuye más lentamente en el esputo y aún puede ser positiva después de que los hisopos nasofaríngeos sean negativos.(24)

De acuerdo a un estudio realizado entre el 1 de enero hasta el 17 de febrero del 2020 en 3 hospitales de las provincias de Hubei, Shandong y Beijing, en China se recolectaron muestras de 205 pacientes. La positividad de la Rt-PCR fue más alta en muestras de lavado broncoalveolar (93%), esputo (72%) frotis nasal (63%) y frotis sanguíneo (32%). La especificidad de la mayoría de las pruebas de RT-PCR es del 100% porque el diseño del cebador es específico de la secuencia del genoma del SARS-CoV-2. Pueden producirse resultados positivos falsos ocasionales debido a errores técnicos y contaminación del reactivo.(15)

Inmunología de la COVID-19.

Existen respuestas de anticuerpos a la infección por SARS-CoV-2 en humanos y modelos animales.

Los anticuerpos son moléculas proteicas producidas por células de linaje tipo B que tienen varios isotipos. Dichas proteínas pueden reducir la probabilidad de enfermarse por un patógeno más de una vez después de la infección primaria o vacunación. La producción de anticuerpos se puede mantener y proteger durante décadas. La respuesta duradera dependerá de una coordinación entre linfocitos T y linfocitos B dentro de los centros germinales de tejido linfoide.

Se sugiere que la respuesta inmune al SARS-CoV-2 sea similar a la del SARS-CoV y MERS-CoV. La mayoría de los individuos infectados (RT-PCR-positivos) comienzan a tener seroconversión detectable 10 a 14 días después del inicio de

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

los síntomas, pero los niveles de anticuerpos en algunos casos leves pueden ser bajos o indetectables.(25)

De acuerdo a un estudio transversal donde se incluyó un total de 285 pacientes con COVID-19 de tres hospitales designados en Chongqing, un municipio a nivel provincial adyacente a la provincia de Hubei, fueron analizadas sus muestras sanguíneas en busca de evidencia de seroconversión inmunológica. Para medir el nivel de IgG e IgM contra el SARS-CoV-2, se recolectaron muestras de suero de los pacientes. La proporción de pacientes con IgG positiva frente al virus alcanzó el 100% aproximadamente entre 17 y 19 días después del inicio de los síntomas, mientras que la proporción de pacientes con IgM positiva frente al virus alcanzó un pico del 94,1% aproximadamente 20-22 días después del inicio de los síntomas. Durante las primeras 3 semanas después del inicio de los síntomas, hubo aumentos en los títulos de anticuerpos IgG e IgM específicos del virus. Los títulos de IgG e IgM en el grupo grave fueron más altos que los del grupo no grave, aunque solo se observó una diferencia significativa en el título de IgG en el grupo de 2 semanas posteriores al inicio de los síntomas ($P = 0,001$). (26)

Un estudio de 173 personas ingresadas en un hospital en China con síndromes de infección respiratoria aguda y / o anomalías en las imágenes de tomografía computarizada (TC) de tórax se utilizaron 3 ensayos diferentes para medir la seroconversión inmunológica. El primero fue similar a la prueba comercial de Wantai, un anticuerpo total medido contra el dominio de unión al receptor (RBD), el segundo IgM medido para el mismo antígeno RBD y el tercer ensayo midió IgG contra nucleoproteína (N). El primer ensayo detectó sueros positivos en el 93,1% (161/173) de los pacientes, con un tiempo de respuesta medio de 11 días, el segundo midió una tasa de seroconversión del 82,7% (143/173), el tiempo de respuesta medio de 12 días, pero la respuesta de IgG a la nucleoproteína fue menor, 64,7% (112/173) y tardó más en aparecer, con un tiempo de respuesta medio de 14 días. En muestras posteriores recolectadas entre 15 y 39 días desde el inicio de la enfermedad, el ensayo que midió los anticuerpos RBD de pico detectó seroconversión en el 100% de los pacientes, mientras que los otros

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

ensayos fueron menos sensibles (RBD IgM en 94. 3% y N IgG en 79,8% de los pacientes).(27)

De acuerdo a un estudio prospectivo que se realizó entre marzo a junio del 2020 en Boston USA, con pacientes recuperados de la COVID-19 principalmente en formas leves que tuvieron su recuperación en casa. Se tomaron muestras sanguíneas de manera mensual para determinar la respuesta y dinámica de los anticuerpos a la infección por el SARS-CoV-2. Con un total de 66 pacientes reclutados seguidos longitudinalmente hasta aproximadamente 100 días demostraron una marcada heterogeneidad en la dinámica de duración de los anticuerpos. Se clasificaron a los pacientes como persistentes y no persistentes respecto a la presencia y mantenimiento de anticuerpos IgG demostrado en el suero. La disminución de IgG específica de virus ocurrió en la mayoría de los individuos. Sin embargo, algunos individuos mostraron una producción de anticuerpos estable o mejorada durante el mismo período de tiempo. La comparación directa de la duración de los síntomas mostró que los persistentes de IgG anti-S tenían una duración de los síntomas significativamente más corta (mediana 9,5, rango 2-34) que los no persistentes de IgG anti-S (mediana 15,5, rango 1-49). Esto sugiere la posible existencia de un fenotipo inmunológico "manipulador" eficaz para neutralizar el virus SARS-CoV-2, definido como individuos que experimentan una rápida resolución de COVID-19 asociada con una producción relativamente sostenida de IgG anti-SARS-CoV-2.(27)

Inmunoterapia Pasiva.

Actualmente, no existen terapias aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). En este contexto, la pandemia ha ejercido una presión considerable sobre los proveedores de atención médica para que prescriban tratamientos a pesar de la limitada información sobre su seguridad y eficacia. Esta presión ha exacerbado la tensión entre la importancia de practicar la medicina basada en la evidencia y

la urgencia de brindar acceso a terapias prometedoras antes de que se establezca su seguridad y eficacia.

Dentro de estas estrategias ha surgido el interés por la utilización de plasma de pacientes convalecientes y de preparados de anticuerpos depurados específicos e inespecíficos con el objetivo de mejorar el pronóstico de los pacientes que cursan formas graves de la COVID-19.(28)

Desde hace más de 100 años, la historia de la medicina ha demostrado que la extracción y el uso de anticuerpos es un principio establecido para un enfoque inmunológico para combatir los patógenos. La transferencia de anticuerpos específicos dirigidos contra ciertos antígenos de enfermedades a personas infectadas como inmunización pasiva es un concepto terapéutico establecido para muchas enfermedades.(29)

La inmunoterapia pasiva es un procedimiento muy antiguo. El inmunólogo Emil Von Behring introdujo la inmunización pasiva en 1890 al desarrollar una cura para la difteria y el tétanos utilizando anticuerpos aislados de sangre de caballo. Von Behring recibió el premio Nobel de fisiología y medicina en 1901 por su trabajo.

Existe una sólida justificación científica y precedentes históricos para el estudio de enfoques inmunoterapéuticos pasivos para las infecciones virales. Las preparaciones concentradas de inmunoglobulinas específicas de virus están aprobadas por la FDA para la profilaxis posterior a la exposición de infecciones virales como la hepatitis B, la varicela y la rabia. Asimismo durante la última epidemia de Ébola se demostró la eficacia de dos preparados de anticuerpos monoclonales.(30)

Con respecto al uso de plasma de pacientes convalecientes la evidencia es menos contundente. De los estudios que respaldan su eficacia el último estudio con una evidencia contundente se realizó en la década de 1970 en el contexto de un ensayo clínico aleatorizado a doble ciego durante la fiebre hemorrágica argentina. Sin embargo en estudios posteriores donde se ha planteado el uso de plasma de pacientes convalecientes en el contexto de infecciones virales, se han presentado en el contexto de brotes regionales donde existe un número limitado de pacientes, los protocolos de transfusión son heterogéneos, se analizan en el

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

contexto de estudios retrospectivos y protocolos inconclusos, por lo que no se ha podido establecer de manera contundente la eficacia o futilidad de dicha estrategia terapéutica.

Plasma de pacientes Convalecientes.

La COVID-19 ha planteado muchas adversidades a las naciones y sus sistemas de salud. Los esfuerzos médicos por la contención en la dispersión del virus, la búsqueda de tratamientos antivirales y el desarrollo de una vacuna se encuentran actualmente en desarrollo.

El plasma contiene una mezcla compleja de agua, sales inorgánicas, compuestos orgánicos y más de 1000 proteínas, cada una de las cuales puede sufrir una activación, degradación o eliminación adicional durante el procesamiento, almacenamiento y preparación para su uso en pacientes.(31)

Desde el punto de vista inmunológico, un individuo al ser expuesto a un agente patógeno desarrollará una compleja respuesta inmunológica donde se involucraría la inmunidad celular y la inmunidad humoral. El desenlace final de una respuesta inmune se caracteriza por el desarrollo de proteínas específicas conocidas como anticuerpos especializadas en identificar, unir y neutralizar antígenos presentes en las estructuras de los diferentes patógenos y de esta manera hacer más eficiente el mecanismo de destrucción inmunológica. El concepto de plasma inmune surge de la observación en animales que al ser expuestos a dosis bajas de algunas toxinas desarrollan factores clave, presentes en el suero, lo que al ser administrados a otro animal le confería protección para desarrollar enfermedad.

Estas observaciones se trasladaron a humanos, de manera inicial administrando sueros de animales inmunes, transfusiones de componentes sanguíneos completos, plasma de pacientes convalecientes y finalmente preparados de

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

anticuerpos monoclonales producidos de manera sintética pero con el mismo principio fisiológico.

En el contexto histórico de las pandemias, la ausencia de tratamiento, la búsqueda de opciones de tratamiento se ha intentado las estrategias de inmunidad pasiva. De los principales ensayos donde se protocoliza el uso de plasma de pacientes convalecientes se encuentra el que se desarrolló en la Fiebre hemorrágica de la Argentina entre los años de 1974 a 1978, con una corte de 188 pacientes que fueron aleatorizados a doble ciego a recibir plasma de pacientes convalecientes o plasma no inmune a una razón de 1:1. Dentro del brazo de pacientes que recibieron plasma inmune se reportó una disminución significativa de la mortalidad 15.4% ($P=0.03$) donde se reportaron un total de 16 muertes en el grupo de plasma no inmune y 1 muerte en el grupo de plasma inmune. Así mismo, durante el brote de coronavirus que se presentó en el año 2003 con el síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS), se empleó la estrategia de tratamiento con plasma de pacientes convalecientes. Uno de los estudios más representativos fue publicado por Cheng et. al. En un protocolo desarrollado en el Hospital Príncipe de Gales, Hong Kong, China, entre el 10 de marzo y el 20 de mayo del 2003. Un total de 334 pacientes fueron hospitalizados con sospecha de SARS. De estos 92 pacientes presentaron deterioro respiratorio y se les administró tratamiento estándar que consistía en la administración de Ribavirina y dosis heterogéneas de metilprednisolona. Además del tratamiento estándar a 80 pacientes se les administró plasma convaleciente a dosis de 200 a 400 ml compatible por grupo ABO. Se compararon dos grupos de acuerdo al egreso al día 22 de inicio de los síntomas como de evolución favorable y mala evolución. Dentro de los resultados se observó que los pacientes ($n= 48$) que recibieron plasma de convalecencia antes del día 14 tuvieron un mejor resultado que los que recibieron plasma después del día 14 (58,3% frente a 15,6%; $P < 0,001$). Las tasas de mortalidad en los dos grupos fueron del 6,3% y 21,9%, respectivamente ($P = 0,08$). Un factor importante que afecta el momento de la administración de plasma convaleciente fue la disponibilidad de plasma. En general, la tasa de mortalidad fue del 12,5% entre los 80 pacientes que recibieron plasma convaleciente. La tasa global de mortalidad relacionada con el SARS en Hong Kong fue del 17% (299/1755) durante la epidemia de SRAS del 6 de marzo

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

al 24 de mayo. No se observaron efectos adversos inmediatos con la infusión de plasma convaleciente. No hubo correlación entre el resultado clínico y el volumen de plasma infundido o los títulos de anticuerpos contra el coronavirus de los donantes.(32)

En el contexto de las epidemias por virus de la influenza, la experiencia del tratamiento de pacientes con influenza española e influenza A (H1N1) sugirió que la terapia con plasma de convalecencia podría ser beneficiosa. Durante el período comprendido entre el 1 de septiembre de 2009 y el 30 de junio de 2010, se realizó un estudio de cohorte prospectivo mediante el reclutamiento de pacientes de 18 años o más con infección grave por H1N1 2009 que requerían cuidados intensivos. Se les ofreció tratamiento con plasma de convalecencia con un título de anticuerpos neutralizantes de $\geq 1:160$, obtenido por aféresis de pacientes que se recuperaban de la infección por H1N1 2009. Se reclutaron 93 pacientes con infección grave por H1N1 2009 que requerían cuidados intensivos. Veinte pacientes (21,5%) recibieron tratamiento con plasma. La mortalidad en el grupo de tratamiento fue significativamente menor que en el grupo sin tratamiento (20,0% frente a 54,8%; $p = 0,01$). El análisis multivariado mostró que el tratamiento con plasma redujo la mortalidad (razón de posibilidades [OR], .20; intervalo de confianza [IC] del 95%, .06-.69; $P = .011$), mientras que la complicación de la insuficiencia renal aguda se asoció de forma independiente con la muerte (OR, 3,79; IC del 95%, 1,15-12,4; $P = .028$). (33)

En la actualidad en los primeros meses de evolución de la pandemia por SARS-CoV-2, durante la fase de transmisión local del virus en China la presentación de paciente críticos y la ausencia de terapias efectivas motivo a la comunidad médica a iniciar con protocolos aislados de plasma de pacientes recuperados de la COVID-19.

De acuerdo a un estudio descriptivo, prospectivo de un solo brazo publicado por Shen et. al. donde se incluyeron 5 pacientes (3 hombres y 2 mujeres) que se encontraban críticamente enfermos por la COVID-19, después de administrar 400ml de plasma convaleciente que contenía anticuerpos neutralizantes se observó una mejoría en los marcadores inflamatorios y en disminución de las escalas de severidad así como aumento de los índices de oxigenación por lo que

abrió la interrogante de la efectividad del uso de plasma en el contexto de la COVID-19 y la justificación de iniciar ensayos clínicos controlados.(34)

En un ensayo clínico que se realizó de forma abierta, aleatorizada, del 14 de febrero al 01 de abril del 2020, multicéntrico, realizado en 7 centros médicos de Wuhan, China. Aunque fue suspendido antes de lo estipulado por que ya no se reclutaron pacientes, con una muestra de 103 pacientes se analizó la mejoría clínica a 28 días como objetivo primario, como resultados secundarios se incluyó mortalidad, el tiempo hasta el alta y la tasa de resultados de PCR que pasaron de positivos a negativos hasta las 72 horas.

El resultado primario se presentó en 51.9% del grupo de plasma y en 43.1 del grupo control con una diferencia del 8.8% pero sin significancia estadística. El tratamiento con plasma convaleciente se asoció con conversión negativa de la prueba PCR a las 72 horas en 87.2% frente a 37.5% del grupo control [(IC del 95% 3.91-33,18); $P < 0.001$]. Los autores concluyeron que la cantidad limitada de pacientes pudo haber influido en que el resultado aunque presentaba una tendencia, no se alcanzó significancia estadística pero sí se mostró una tendencia a la mejoría y reducción de la carga viral.(35)

Inmunoglobulina Humana.

El sistema inmunológico humoral consta de una serie de proteínas específicas e inespecíficas que cumplen la función de identificar, lisar o neutralizar virus, parásitos, bacterias o toxinas(36). El desarrollo de productos derivados del plasma como la gammaglobulina (IVIg) comenzó en el siglo pasado y actualmente cumplen un papel terapéutico de múltiples enfermedades infecciosas, inflamatorias y autoinmunes. Hoy en día existen protocolos farmacéuticos para obtención de componentes de la sangre o el plasma purificados como los preparados de inmunoglobulina IgG y la Organización mundial de la salud estipula dentro de los requisitos para garantizar la calidad de preparados de inmunoglobulina humana: 1) Recolectar un mínimo de 1000

donadores voluntarios sanos con el objetivo de asegurar una alta concentración y diversidad de anticuerpos contra agentes infecciosos y toxinas 2) Cumplir con los estándares de bioseguridad para evitar infecciones transmitidas por sangre 3) Contener un rango normal de subclases de IgG.

El mecanismo de acción de la IVIg es muy heterogéneo, desde la actividad específica contra un antígeno, la inmunomodulación del sistema inmune por el bloqueo del complemento, bloqueo del sitio activo de anticuerpos, células fagocíticas o interleucinas.

En el contexto de COVID-19 se ha utilizado como una estrategia de tratamiento con el objetivo de aprovechar una teórica reacción cruzada a antígenos compartidos entre el SARS-CoV-2 y otros Coronavirus endémicos y aprovechar el beneficio teórico de la inmunomodulación ya que como parte de la COVID-19 se ha descrito la evolución a la tormenta de citocinas que refleja una reacción inmune desregulada.(37)

Las características clínicas de la infección por SARS-CoV-2 es bastante amplia e incluye presentaciones leves hasta neumonía clínicamente significativa que lleva a requerir asistencia ventilatoria. Reportes previos documentados en el brote de SARS-CoV en 2002 documentaron una respuesta inmune abrumadora donde la principal patogenia de la disfunción sistémica fue la desregulación general de las citocinas.

Una serie de casos de pacientes hospitalizados en el hospital Jin Yin-tan, Wuhan, China en enero del 2020 que fueron hospitalizados por neumonía secundaria a SARS-CoV-2 se les administró dosis altas de inmunoglobulina con el objetivo de inmunomodulación. Si bien tuvieron una terapia muy heterogénea, todos recibieron dosis de 0.3 a 0.5 gr de IVIg. Plantean la posibilidad de mejores resultados en pacientes con COVID-19 de acuerdo a lo observado a la evolución de estos tres pacientes.(38)

De acuerdo a un ensayo realizado por Shao y colaboradores donde realizaron un estudio de cohorte retrospectivo, multicéntrico que reclutó a un total de 325 pacientes con COVID-19, de estos 222 (68%) con COVID-19 grave y 103 (32%) con COVID-19 crítico. Entre 174 pacientes, se administró IVIg (grupo de tratamiento), mientras que 151 pacientes no tomaron IVIg (grupo de control). La

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

edad del grupo de IVIg fue significativamente mayor ($p = 0,009$), y en el grupo de IVIg, el 41% de los pacientes tenía el tipo crítico de enfermedad. En el grupo sin IVIg, el tipo crítico de incidencia de la enfermedad fue del 21%. El estudio informó una tasa de mortalidad de 28 días del 13% entre ambos grupos. El análisis primario no mostró diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de tratamiento y el grupo control en la reducción de la mortalidad hospitalaria. Sin embargo, después de ajustar los resultados de los dos grupos según la gravedad de la enfermedad, los resultados demostraron que la administración de IVIg disminuyó significativamente las tasas de mortalidad a 60 días. El mismo estudio también mostró que tanto la dosis de IgIV ($> 15 \text{ g / d}$) como el período de administración (≤ 7 días después del ingreso hospitalario) podrían mejorar la eficacia.(39)

De acuerdo a un ensayo clínico desarrollado en el Hospital Sharp Memorial y el Hospital Sharp Grossmont en San Diego California el cual se registró en clinical trials con NTC04411667 entre el 1 de mayo al 16 de junio del 2020 con un total de 34 pacientes mayores de 18 años que cursaron con formas moderadas o severas pero no críticas de COVID-19 se aleatorizaron para recibir inmunoglobulina humana IgG (Octagram 10%) a una dosis de 0.5gr/kg por día por un total de 3 días. Se comparó contra el tratamiento estándar el cual incluyó pacientes a los que recibieron dosis de remdesivir e incluso plasma de pacientes convalecientes. El punto final del estudio buscaba comparar los grupos de pacientes que evolucionaron a falla respiratoria que requería de ventilación mecánica invasiva o muerte de causas no respiratorias. Como objetivos secundarios se le buscaba días de hospitalización, ventilación mecánica y estancia en la unidad de cuidados intensivos. De acuerdo a los resultados reportados, en pacientes con gradiente Alveolo arterial de oxígeno mayor de 200 mmHg, el uso de IVIg mas la atención estandar reduce la progresión a ventilación mecánica en pacientes (2/14) vs tratamiento estándar (7/12) de manera significativa ($p=0.038$). Dentro de las debilidades de este estudio fue el hecho de que los pacientes aleatorizados recibieron una cantidad muy heterogénea de tratamientos de emergencia (plasma de pacientes convalecientes, remdesivir, hidroxiclороquina), sin embargo es uno de los estudios que abre la interrogante sobre la utilidad de IVIg en el contexto de COVID-19. (40)

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Gharebaghi y colaboradores reportaron un ensayo clínico aleatorizado a doble ciego, controlado con placebo realizado en un Hospital universitario de Irán. Reclutaron pacientes del 09 de mayo del 2020 al 09 de junio del 2020. Con un total de 59 pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada al tratamiento inicial el cual definían como falta de mejoría de la disnea, fiebre e hipoxemia (saturación de oxígeno inferior al 90%), así como la necesidad de oxigenación para mantener la SatO₂ por arriba de 90% a las 48 hrs de iniciado el tratamiento. Los sujetos del estudio se asignaron de forma aleatoria en dos grupos aproximadamente iguales: tratamiento con IVIg y control con placebo utilizando un programa de aleatorización generado por computadora. El grupo de IVIg recibió flebogamma 5% DIF GRIFOLS de IVIg (humano) en una dosis de 20 gr por día por 3 días. El grupo de control continuó recibiendo los mismos tratamientos que se introdujeron inicialmente, además de un placebo. Un total de 30 pacientes recibieron IVIg logrando una tasa de mortalidad en comparación al grupo placebo menor, 20% vs 48.3% (p: 0.002) por lo que concluyeron que administrar inmunoglobulina puede disminuir la mortalidad en COVID-19.(41)

CAPÍTULO 3: MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio es un ensayo clínico controlado, sorteado, abierto de pacientes con neumonía secundaria a infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) con criterios de enfermedad grave o crítica, realizado en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo (CHMH) en Aguascalientes, Aguascalientes, México, desde el 5 de mayo del 2020 al 17 de octubre del 2020, donde se compara la eficacia y seguridad del uso de plasma de pacientes convalecientes de COVID-19, contra la inmunoglobulina humana.

El CHMH, es una institución de tercer nivel que atiende a la población adscrita al Instituto de salud para el bienestar (INSABI) y pacientes sin derechohabencia a seguridad social.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Forma parte del sistema estatal de salud y es el hospital sede del posgrado en medicina interna el cual es avalado por la Benemérita Universidad Autónoma de Aguascalientes (UAA).

Para la obtención del plasma de pacientes convalecientes se recibió apoyo de la Secretaría de Salud del estado de Aguascalientes (ISSEA) y del Centro Estatal para la Tansfusión Sanguínea (CETS) y el personal de banco de sangre del CHMH, los cuales participaron en la difusión de la información, planeación, obtención y distribución del plasma de donadores convalecientes de COVID-19.

Este protocolo fue aprobado por el comité de ética del CHMH el 15 de abril del 2020 con el número 2020-R-25. Aunado a lo anterior fue dado de alta en el portal clinicaltrials.gov con identificador NCT04381858.

Los donadores de plasma convalecientes que participaron de forma altruista, fueron contactados por el personal de epidemiología de la Secretaría de Salud, informados por redes sociales o informados vía telefónica por el personal de trabajo social y medicina interna del CHMH, se presentaron de forma voluntaria al CETS donde eran informados sobre el protocolo, se les realizaba una entrevista y valoración médica general de acuerdo a los lineamientos de la NOM-00253 para la disposición de sangre humana y productos sanguíneos, una valoración visual de las venas de las extremidades superiores y se realizaba una biometría hemática completa, se les proporcionaba el consentimiento informado para firma de autorización antes de proceder a la plasmaféresis. Estos pacientes debían contar con una prueba RT-PCR de hisopado nasofaríngeo y orofaríngeo reactiva para SARS-CoV-2 y tener una segunda prueba negativa con 14 días sin ningún síntoma de la COVID-19. En ausencia de una segunda determinación de RT-PCR por la escasez de reactivos, se incluyeron donadores con la primera prueba positiva y 28 días de evolución sin síntomas de enfermedad por la COVID-19 en los últimos 15 días.

A todas las muestras sanguíneas de pacientes donadores de plasma se realizaron serologías de protocolo según la NOM (VIH, VHB, VHC, tripanosomiasis y sífilis).

Se excluyeron donadores con antecedentes de prácticas de alto riesgo para enfermedades transmitidas por sangre, antecedente de embarazo, reacciones

alérgicas, transfusión de hemocomponentes, antecedente de vacunación en el último cuatrimestre o enfermedades crónicas degenerativas que tuvieran descontrol o daño orgánico documentado.

La obtención del plasma de pacientes convalecientes se realizaba por medio de la punción de una vena periférica y la realización de plasmaféresis con equipos de la marca TERUMO BCT modelo Trima Accel.

La cantidad de plasma extraído variaba de acuerdo al peso corporal de cada paciente preestablecido por los parámetros de la máquina de plasmaféresis con volúmenes de entre 200 ml a 800 ml los cuales se dividían en alícuotas de 200 ml, los cuales se almacenaban y se congelaban para disponer de ellos en las próximas 24 horas.

Dichas alícuotas fueron analizadas para documentar anticuerpos IgG contra el SARS-CoV-2 por medio de técnica de inmunoquimioluminiscencia de ARCHITECT ABBOTT.

Los pacientes elegidos para recibir plasma de individuos convalecientes o inmunoglobulina humana, fueron todos los pacientes mayores de 18 años, hospitalizados que cumplían los criterios de la COVID-19 grave o crítico de acuerdo a las pautas de la OMS en el servicio de urgencias, medicina interna y unidad de terapia intensiva del CHMH durante el periodo señalado. Esto se definió como aquellos pacientes que presentaban requerimientos altos de oxígeno (hipoxemia o SpO₂ menor a 90% a pesar de mascarilla facial a 15 L/min), con predictores de mal pronóstico a la terapia con cánulas nasales de alto flujo (índice de rox menor a 3.85 a las 2 horas de iniciada la terapia con cánulas nasales de alto flujo)(42), o que presentaron dificultad respiratoria a pesar del soporte y que requirieron intubación orotraqueal con ventilación mecánica invasiva.

Estos pacientes fueron informados directamente o fue solicitada la autorización del consentimiento informado vía telefónica al familiar legalmente facultado, para ser aleatorizados a recibir inmunoglobulina humana a dosis de 0.3 gramos por kilogramo de peso actual en infusión para 8 horas cada 24 horas por 5 días o plasma de pacientes convalecientes de COVID-19 los cuales constaban de

alícuotas de 200 ml las cuales se transfundieron en un volumen de 200 ml en 2 horas cada 24 horas por 2 días.

Al ingreso se obtenían muestras sanguíneas para determinar gases arteriales, citometría hemática, química sanguínea y marcadores pronósticos como: fibrinógeno, dímero-D, ferritina, troponina I, procalcitonina, proteína C reactiva, tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial activada, subsecuentemente se tomaron estudios clínicos de control a criterio del médico tratante. Se realizó estudio de imagen que constaba en tomografía de alta resolución del tórax con lo que se documentaba la existencia de radiopacidades en el parénquima pulmonar, sus características, distribución y porcentaje de afección. Se asignaba una probabilidad diagnóstica de neumonía por SARS-CoV-2 de acuerdo a clasificación CO-RADS.(43)

Se realizaron muestras de hisopado nasofaríngeo y orofaríngeo el cual se enviaba para la realización de RT-PCR para SARS-CoV-2.

Los pacientes incluidos en el estudio debían de cumplir con la definición operacional de caso sospechoso o confirmado de COVID-19 y presentar criterios de neumonía grave de acuerdo a las pautas de la ATS.(44) Se contemplaron pacientes con: 1) Prueba RT-PCR para SARS-CoV-2 positiva en hisopado de naso y orofaringe, 2) Neumonía diagnosticada por tomografía de alta resolución del tórax con patrón sugerente de infección por coronavirus 3) Insuficiencia respiratoria hipoxémica de reciente inicio o deterioro clínico agudo de una enfermedad pulmonar o cardíaca preexistente 4) Requerimiento de soporte respiratorio con alto flujo definido como 60 litros con 90% de fracción inspirada de oxígeno o ventilación mecánica invasiva mediante tubo orotraqueal.

Todos los pacientes hospitalizados recibieron tromboprofilaxis farmacológica con heparina de bajo peso molecular o heparina no fraccionada de acuerdo a guías locales e internacionales(45,46)

A partir de la última semana de junio ante la evidencia documentada en el ensayo RECOVERY, se inició la administración de dexametasona 6 mg vía intravenosa cada 24 horas por 10 días.(47)

Los pacientes recibieron Ivermectina 12 mg en caso de peso menor de 80 kg y 18 mg en caso de peso mayor de 80 Kg, dicho tratamiento se estableció en todos los pacientes debido al potencial terapéutico teórico de la ivermectina. Simultáneamente se realizó un ensayo clínico de pacientes con requerimiento de hospitalización, no críticos para comparar la eficacia y seguridad de ivermectina e hidroxicloroquina. (Identificador de Clinical Trials: NCT04391127). En agosto se realizó el análisis demostrando futilidad terapéutica de ivermectina e hidroxicloroquina, por lo que se suspendió su administración en los pacientes del protocolo.

Análisis Estadístico

Se utilizó estadística descriptiva según el nivel de medición. Se evaluó la distribución de las variables continuas mediante prueba de Kolmogorov Smirnov. Las variables continuas de distribución normal fueron expresadas mediante media y desviación estándar, mientras que las variables de distribución anormal fueron expresadas con mediana e intervalo intercuartil. Las variables categóricas fueron expresadas con frecuencia relativa y absoluta. Para el análisis entre grupos de las variables y desenlaces, las variables continuas según su distribución se utilizó el análisis de varianza ANOVA o bien prueba de Kruskal Wallis. Las variables dicotómicas y ordinales fueron analizadas mediante prueba χ^2 o exacta de Fisher según corresponda. Se realizó análisis de sobrevida para el desenlace de muerte mediante curvas de Kaplan Meier y la comparación entre los grupos mediante prueba de Log-rank. Un valor de p menor de 0.05 fue considerado como significativo. Fue utilizado software Microsoft Excel 2013 y STATA versión 11.1.

CAPÍTULO 4: RESULTADOS.

Del 5 de mayo al 17 de octubre del 2020 fueron reclutados 193 pacientes de los cuales fueron eliminados 3 debido a traslado hospitalario e imposibilidad para continuar el tratamiento y la vigilancia (Ilustración 1).

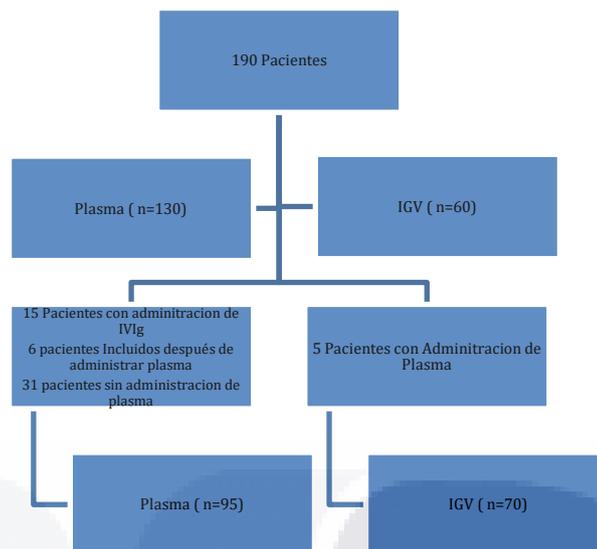


Ilustración 1 Pacientes Reclutados

La edad promedio fue de 58 años (IQR 47 – 72), con predominio del sexo masculino (n= 119, 62.6 %). La comorbilidad más frecuente fue obesidad y sobrepeso (n = 153, 80.5 %), seguido de la hipertensión arterial sistémica (n = 67, 35.2 %) y la diabetes mellitus (n= 66, 34.7 %). (Tabla 1 y 2)

Tabla 1 Características Demográficas y Comorbilidad de la Población. (Análisis Intención a tratamiento)

Variable	Todos(n=190)	Plasma (n=130)	IVIg (n=60)	P val
Sex Masc, n (%)	119 (62.6)	80 (61.5)	39 (65)	0.74
Edad, m (S)	58 (47 – 72)	60 (48 - 74)	55 (46.5 - 67)	0.15

Comor, n (%)				
Diabetes	66 (34.7)	42 (32.3)	24 (40)	0.30
HAS	67 (35.2)	46 (35.3)	21 (35)	0.95
Sobrepeso	74 (38.9)	55 (42.3)	19 (31.6)	0.2
Obesidad	79 (41.5)	53 (40.7)	26 (43.3)	0.75
ECV	2 (1.05)	2 (1.54)	0	1.0
Fumador	78 (41)	55 (42)	24 (40)	0.77
Alcohol /Drogas	6 (3.1)	3 (2.3)	3(5)	0.38
Cardiopatía	6 (3.1)	4 (3.1)	2 (3.3)	1.0
Neumopatía	9 (4.7)	6 (4.6)	3 (5.0)	1.0
ERC	6 (3.1)	4 (3.1)	2 (3.3)	1.0
Hipotiroidismo	4 (2.1)	3 (2.3)	1 (1.7)	1.0
HIV	1 (0.53)	0	1 (1.7)	0.31
Cancer	1 (0.53)	0	1 (1.7)	0.31
Transplante	1 (0.53)	1 (0.7)	0	1.0
Enf. Autoinm	2 (1.05)	1 (0.7)	1 (1.7)	0.53
IMC, med (ICC)	28.4 (25.3 – 32.7)	28.3 (25.4 – 33.2)	28.9 (24.9 – 32.7)	0.62

Tabla 2 Características demográficas y comorbilidad de la población (Análisis por protocolo).

Variable	Todos (n=165)	Plasma (n=95)	IVIg (n=70)	P v
Sex Masc, n (%)	101 (61.2)	54 (56.8)	47 (66.6)	0.18
Edad, m (S)	58.1 (15)	59 (15.8)	55 (14.3)	0.14
Comor, n (%)				
Diabetes	57 (34.5)	34 (35.4)	23 (32.8)	0.69
HAS	59 (35.7)	34 (35.7)	25 (35.7)	0.99
Sobrepeso	60 (36.3)	37 (38.9)	23 (32.8)	0.42
Obesidad	67 (40.6)	36 (37.9)	31 (44.3)	0.40

EVC	1 (0.61)	1 (1.05)	0	1.0
Fumador	66 (40)	35 (36.8)	31(44)	0.36
Alcohol /Drogas	6 (3.6)	2 (2.1)	4 (5.7)	0.40
Cardiopatía	3 (1.8)	1 (1.05)	2 (2.9)	0.57
Neumopatía	10 (6)	7 (7.4)	3 (4.3)	0.52
ERC	6 (3.6)	4 (4.2)	2 (2.9)	1.0
Hipotiroidismo	4 (2.4)	3 (3.2)	1 (1.4)	0.63
HIV	1 (0.6)	0	1 (1.4)	0.42
Cancer	1 (0.6)	0	1 (1.4)	0.42
Transplante	1 (0.6)	1 (1.05)	0	1.0
Enf. Autoinm	1 (0.6)	0	1 (1.4)	0.42
IMC, med (ICC)	28.4 (25.3 – 32.7)	27.6 (25.1 – 32.4)	28.9 (25.1 – 32.8)	0.45

Todos los pacientes requirieron ventilación mecánica invasiva, su índice de oxigenación inicial fue de 165 (IIC 96 – 240) (Tabla 3 y 4). Los indicadores clínicos pronósticos al ingreso presentaron una mediana de APACHE II de 12 puntos (9 – 16), SOFA de 3 puntos (2 – 4) y CURB-65 de 2 puntos (1 – 2) (Tablas 5 y 6). En cuanto los marcadores de inflamación la mediana de DHL fue de 479 U/L (367 – 658), dímero D 1,300 ng/mL (800 – 3000) y ferritina 584 ng/mL (324 – 1080). (Tabla 7 y 8)

Entre los grupos únicamente la presión arterial media fue ligeramente menor en el grupo de plasma vs IVG (92 vs 95 mm Hg, p=0.03) y la PaCO2 ligeramente menor en el grupo de IVIg (30 vs 28 mmHg, p=0.01). El resto de los parámetros no difirió significativamente.

En cuanto al análisis por protocolo 95 pacientes recibieron al menos una unidad de plasma y 70 pacientes IVIg. Entre los grupos no se presentaron diferencias

Tabla 3 Signos vitales e índice de oxigenación al ingreso. (Análisis Intención a Tratar)

Variable	Todos (n=190)	Plasma (n=130)	IVIg (n=60)	P val
TAM (ICC)	92 (82 – 101)	92 (80 – 99)	95 (84 – 107)	0.03
FR (ICC)	29 (24 – 34)	29 (24 – 34)	29 (24 – 32)	0.69
O₂ Sat, med (ICC)	77 (66 - 85)	77 (66- 85)	78 (66 – 85)	0.70
PaO₂/FiO₂, med (ICC)	165 (96 – 240)	163 (154 – 314)	164 (107 – 255)	0.52
PaO₂, med (ICC)	55 (43 – 71)	55 (43 – 69)	55 (43 – 73)	0.89
PaCO₂, med (ICC)	29 (24 – 35)	30 (25 – 35)	28 (22 – 32)	0.01

Tabla 4 Signos vitales e índice de oxigenación al ingreso (Análisis por protocolo).

Variable	Pacientes(n=165)	Plasma (n=95)	IVIg (n=70)	P val
TAM, med (ICC)	93 (82 – 101)	92 (82 – 100)	95 (83 – 103)	0.17
FR (ICC)	29 (24 – 34)	30 (24 – 35)	28 (24 – 32)	0.26
O₂ Sat, med (ICC)	77 (66 – 85)	78 (67 – 85)	78 (67 – 85)	0.91
PaO₂/FiO₂, med (ICC)	165 (96 – 240)	166 (95 – 261)	171 (110 – 242)	0.88
PaO₂, med (ICC)	55 (43 – 71)	58 (45 – 77)	53 (40 – 73)	0.19
PaCO₂, med (ICC)	29 (24 – 35)	30 (25 – 35)	28 (22 – 33)	0.17

Tabla 5 Escalas de Pronóstico. (Análisis Intención a tratar).

Variable	Todos Pacientes(n=190)	Grupo Plasma (n=130)	Grupo IVIg (n=60)	P val
Índices de Riesgo				
SOFA med (IQR)	3 (2 – 4)	3 (2 – 4)	3 (2 – 4)	0.97
SOFA > 2, n (%)	136 (71.3)	93 (72)	43 (71.6)	0.95
APACHE II, med (IQR)	12 (9 – 16)	12 (9 – 16)	12 (9 – 17)	0.77
APACHE > 8, n (%)	161 (85)	109 (84)	52 (86.6)	0.69
CURB-65, med (IQR)	2 (1 – 2)	2 (1 – 3)	1 (1 – 2)	0.41
CURB-65 ≥2, N (%)	98 (51.8)	70 (54)	28 (46.6)	0.33

Tabla 6 Escalas de Pronóstico (análisis por protocolo)

Variable	Pacientes(n=165)	Plasma (n=95)	IVIg (n=70)	P val
Indices de Riesgo				
SOFA med (ICC)	3 (2 – 4)	3 (2 – 4)	3 (2 – 4)	0.97
SOFA > 2, n (%)	116 (70.7)	68 (72.3)	48 (68.5)	0.60
APACHE II, med (ICC)	12 (9 – 16)	12 (9 – 16)	12 (9 – 16)	0.66
APACHE > 8, n (%)	138 (84.1)	78 (82.9)	60 (85.7)	0.67
CURB-65, med (ICC)	2 (1 – 2)	2 (1 – 3)	1(1 – 2)	0.30
CURB-65 ≥2, N (%)	80 (48.7)	48 (51.1)	32 (45.7)	0.49

Tabla 7 Marcadores Inflamatorios (Análisis intención a tratar)

Variable	Todos (n=190)	G.Plasma (n=130)	G. IVIg (n=60)	P val.
Biomarcador (I)				
Lactato	1.6 (1.1 – 2)	1.6 (1.1 – 2)	1.45 (1.2 – 2)	0.82
Creatinina	0.9 (0.7 – 1.4)	0.9 (0.7 – 1.4)	0.9 (0.7 – 1.4)	0.87
DHL	479 (367 – 658)	483 (362 – 660)	482 (376 – 658)	0.76
Troponina	0.021 (0.012 – 0.11)	0.021 (0.012 – 0.12)	0.015 (0.11– 0.09)	0.56
Dimero-D	1.3 (0.8 – 3.0)	1.3 (1.2 -3.3)	1.4 (0.8 – 2.4)	0.70
Ferritina	584 (324 – 1080)	562 (308 – 1040)	636 (358 – 1170)	0.21
Hb	14.4 (13 – 15.5)	14.2 (12.9 – 15.4)	14.8 (13.6 – 15.7)	0.08
Leucocitos	11.8 (8.4 – 15.2)	11.7 (8.6 – 14.6)	11.9 (7.5 – 15.8)	0.89
Neutrofilos	9.9 (6.9 – 13.2)	9.8 (7.1 – 13)	10.4 (6.2 – 13.3)	0.93
Linfocitos	1.02 (0.7 – 1.5)	1.02 (0.7 – 1.5)	0.9 (0.69 – 1.52)	0.84
PCR				
PCR 1	192 (56 -270)	195 (55 – 270)	205 (66 – 300)	0.67
PCR 2	163 (60 – 232)	194 (62 – 249)	86 (77 – 175)	0.23
PCR 3	170 (47 – 231)	189 (60 – 250)	130 (38 – 204)	0.40
Ferritina				
Ferritina 1	584 (402 – 1080)	562 (308 – 1040)	636 (358 – 1170)	0.21
Ferritina 2	710 (402 – 1280)	712 (389 – 1280)	693 (446 – 1390)	0.50
Ferritina 3	622 (342 – 1035)	674 (337 – 1070)	659 (454 – 993)	0.93
Dimero-D				
Dimero-D 1	1.3 (0.8 – 2.9)	1.3 (0.8 – 3.8)	1.4 (0.8 – 2.4)	0.87
Dimero-D 2	1.8 (1.1 – 4.3)	1.6 (1.1 – 5.1)	2.1 (1.2 – 3.6)	0.71
Dimero-D 3	1.8 (0.9 – 2.5)	1.8 (1.08 – 2.6)	1.7 (0.6 – 2.4)	0.34

Tabla 8 Marcadores inflamatorios (Análisis por protocolo).

Variable	Todos (n=165)	Plasma (n=95)	IVIg (n=70)	P val
Biomarcador(IQR)				
Lactato	1.6 (1.1 – 2)	1.5 (1.1 – 2.1)	1.5 (1.1 – 2.1)	0.84
Creatinina	0.9 (0.7 – 1.4)	0.9 (0.7 – 1.4)	1.0 (0.7 – 1.4)	0.79
DHL	479 (367 – 658)	464 (362 – 660)	510 (385 – 658)	0.26
Troponina	0.021 (0.01 -0.11)	0.018 (0.01 – 0.06)	0.018 (0.01 – 0.1)	0.71
Dimero-D	1.3 (0.8 – 3.0)	1.2 (0.7 – 3)	1.3 (1 – 2.4)	0.77
Ferritina	584 (324 – 1080)	571 (268 – 1040)	698 (358 – 1170)	0.35
Hb	14.4 (13 – 15.5)	14.2 (12.9 – 15.4)	14.6 (13.6 – 15.7)	0.05
Leucocitos	11.8(8.4 – 15.2)	12 (8.7 – 16.2)	11.8 (7.5 – 14.6)	0.56
Neutrofilos	9.9 (6.9 – 13.2)	10.1 (6.9 – 14.2)	10.1 (6.5 – 12.7)	0.69
Linfocitos	1.02 (0.7 – 1.5)	1.06 (0.72 – 1.4)	0.9 (0.7 – 1.4)	0.59
PCR				
PCR 1	192 (56 -270)	98 (49 – 276)	202 (66 – 265)	0.66
PCR 2	163 (60 – 232)	186 (62 – 235)	86 (54 – 221)	0.34
PCR 3	170 (47 – 231)	157 (48 – 222)	130 (38 – 204)	0.83
Ferritina				
Ferritina 1	584 (324 – 1080)	571 (268 – 1040)	598 (358 – 1170)	0.35
Ferritina 2	710 (402 – 1280)	747 (402 – 1300)	645 (436 -1190)	0.83
Ferritina 3	622 (342 – 1035)	586 (337 -1040)	687 (454 – 1210)	0.74
Dimero-D				
Dimero-D 1	1.3 (0.8 – 2.9)	1.2 (0.8 – 2.7)	1.4 (1 – 2.4)	0.50
Dimero-D 2	1.8 (1.1 – 4.3)	1.5 (1.1 – 4)	2.1 (1.3 – 4.1)	0.18
Dimero-D 3	1.8 (0.9 – 2.5)	1.6 (1.1 – 2.3)	1.7 (0.8 – 3.2)	0.80

Desenlaces

La mortalidad de todos los pacientes incluidos fue del 53 % (n= 102) con una mediana de seguimiento de 14 días (8 – 26). La mortalidad a 28 días fue del 45.2 % (n=86). En el análisis por intención de tratamiento no se presentó diferencia entre los grupos ni en mortalidad durante todo el seguimiento (53.8 vs 53.3, p =1.0) ni a 28 días (46.2 vs 43 %, p=0.75). (Tabla 9)

Tabla 9 Desenlaces (Análisis Intención a tratar).

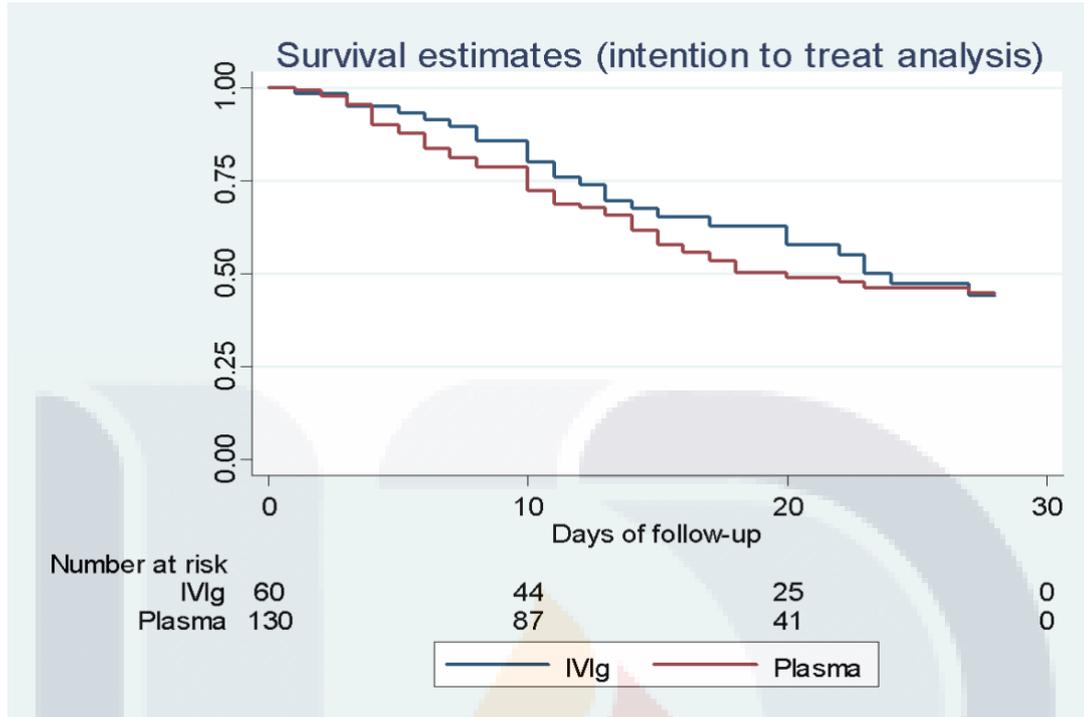
Variable	Todos Pacientes (n=190)	Plasma (n=130)	IVIg (n=60)	P valor
Resultados				
Muerte (todas)	102 (53.6)	70 (53.8)	32 (53.3)	1.0
Muerte a 28 días	86 (45.2)	60 (46.1)	26 (43.3)	0.75
Hospitalización	14 (8 – 26)	14 (7 – 24)	15.5 (8.5 – 26)	0.37

En el análisis por protocolo la mortalidad fue 51.5 % (n= 85) y a 28 días del 42.2 % (n=70). La mediana de hospitalización fue de 12 días (6 – 22). Entre los grupos de tratamiento no se encontró diferencia en mortalidad total 51.5 vs 51.4 %, p=1.0) ni a 28 días (42.1 vs 42.87 %, p=0.92). (Tabla 10)

Tabla 10 Desenlaces (Análisis por protocolo).

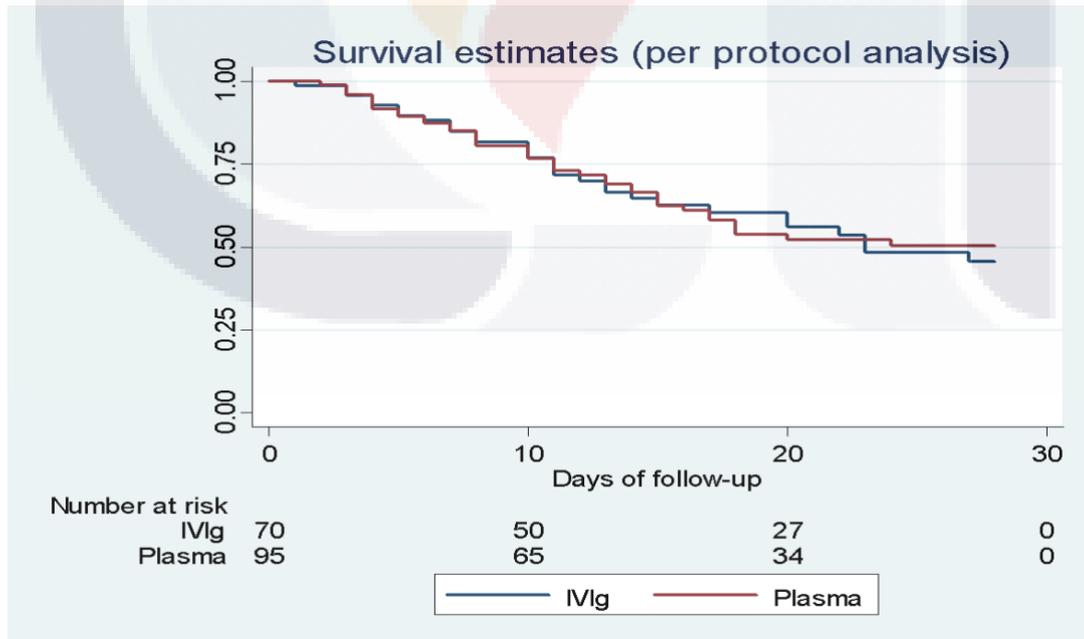
Variable	Todos (n=165)	Plasma (n=95)	IVIg (n=70)	P val
Resultados				
Muerte (Todas)	85 (51.5)	49 (51.5)	36 (51.4)	1.0
Muerte a 28 días	70 (42.2)	40 (42.1)	30 (42.8)	0.92
Hospitalización	12 (6 – 22)	15 (8 – 30)	14 (8 – 25)	0.68

Ilustración 2 Análisis de supervivencia a 28 días. Plasma convaleciente vs IVIg (Análisis Intención de tratamiento)



Log Rank: $p = 0.83$

Ilustración 3 Análisis de supervivencia a 28 días, Plasma convaleciente vs IVIg (Análisis por Protocolo).



Log Rank: $p = 0.54$

Setenta y ocho pacientes asignados a plasma determinaron la presencia de anticuerpos IgG vs SARS-CoV-2. Veintitrés pacientes (29.5%) recibieron al menos una unidad de plasma con anticuerpos. La mortalidad a 28 días no fue diferente ante la presencia o ausencia de estos (43.4 vs 40%, $p= 0.81$) ni en el tiempo de estancia hospitalaria (13 vs 18 días, $p =0.08$). Cincuenta y tres pacientes recibieron dos unidades de plasma, los cuales presentaron una mortalidad a 28 días del 33.9 %, el cual no fue estadísticamente diferente al IVIg (42.8 %, $p=0.31$).

Los pacientes que no recibieron tratamiento ($n=31$) presentaron una mayor mortalidad (no significativa) en comparación a los incluidos en los grupos de tratamiento (54.8 vs 42.4 % $p= 0.20$).

Eventos adversos

Dos pacientes del grupo de IVIg presentaron eventos adversos relacionados a la administración, uno de ellos con reacción anafiláctica y el segundo presentó crisis hipertensiva. En el primer caso se suspendió infusión de IVIg y se aplicó plasma convaleciente. En el segundo paciente se redujo la velocidad de infusión y se inició tratamiento antihipertensivo, no requiriendo cambio de brazo de tratamiento. El grupo de plasma convaleciente no presentó reacciones adversas relacionadas a la administración.

La principal complicación observada fue el estado de choque el cual se presentó en un 71 % ($n=136$). Se presentaron coinfecciones bacterianas en un 56.6 % ($n=107$). No se presentaron diferencias entre los grupos de tratamiento. (Tabla 11 y 12)

Tabla 11 Complicaciones (Análisis de Intención de tratamiento).

Variable	Todos (n=190)	Plasma (n=130)	IVIg (n=60)	P valor
Complicación,n(%)				
Shock	136 (71.5)	94 (72.3)	42 (70)	0.74
Miopatía	29 (15.2)	20 (15.3)	9 (15)	0.94
Infección Bacteriana	107 (56.6)	75 (58.1)	32 (53.3)	0.63

Arritmias	9 (4.7)	6 (4.2)	3 (5)	1.0
Insuf. Cardiaca	3 (1.5)	1 (0.77)	2 (3.3)	0.23
Infarto Miocardio	3 (1.5)	3 (2.3)	0	0.55
Cet. Diab.	6 (3.1)	5 (3.85)	1 (1.6)	0.66
Úlceras PP.	13 (6.85)	10 (7.6)	3 (5.0)	0.75
DTB	2 (1.05)	2 (1.5)	0	1.0
Pancreatitis	2 (1.05)	2 (1.5)	0	1.0
Hepatitis	1 (0.5)	1 (0.7)	0	1.0
Lesión Renal (LR)	56 (29.6)	28 (29.2)	18 (30.5)	0.85
LR AKIN 1	19 (10)	11 (8.4)	8 (13.5)	0.28
LR AKIN 2	9 (4.7)	7 (5.3)	2 (3.3)	0.55
LR AKIN 3	28 (14.8)	20 (15.3)	8 (13.5)	0.74

Tabla 12 Complicaciones (Análisis por Protocolo).

Variable	Todos (n=165)	Plasma (n=95)	IVIg (n=70)	P val
Complicación, n (%)				
Shock	117 (70.9)	65 (68.4)	52 (74.3)	0.41
Miopatía	26 (15.7)	15 (15.8)	11 (15.7)	0.99
Infección Bacteriana	98 (59.3)	57 (60)	41 (58.5)	0.85
Arritmias	7 (4.2)	5 (5.2)	2 (2.8)	0.70
Insuf. Cardiaca	4 (2.4)	2 (2.1)	2 (2.8)	1.0
Infarto Miocardio	2 (1.2)	1 (1.05)	1 (1.4)	1.0
Cet. Diab.	6 (3.6)	4 (4.2)	2 (2.8)	1.0
Úlceras PP.	10 (6.1)	8 (8.4)	2 (2.8)	0.19
DTB	3 (1.8)	3 (3.1)	0	0.26
Pancreatitis	2 (1.2)	2 (2.1)	0	0.51
Hepatitis	1 (0.6)	1 (1.04)	0	1.0
Lesión Renal (LR)	45 (27.4)	21 (22.3)	24 (34.3)	0.09

LR AKIN 1	17 (10.3)	7 (7.4)	10 (14.3)	0.19
LR AKIN 2	6 (3.6)	4 (4.2)	2 (2.8)	1.0
LR AKIN 3	22 (13.4)	10 (10.6)	12 (17.1)	0.25

Tabla 13 Terapia Coadyuvante (Análisis de Intención de tratamiento).

Variable	Todos (n=190)	Plasma (n=130)	IVIg (n=60)	P valor
Terapia Coadyuvante				
Antibióticos	107 (56.3)	75 (57.6)	32 (53.3)	0.63
Carbapenémicos	76 (40)	50 (38.4)	16 (43.3)	0.52
IBP	187 (98.4)	127 (97.6)	60 (100)	0.23
Dexametasona	157 (82.6)	109 (83.8)	48 (80)	0.54
Ivermectina	116 (61)	76 (58.4)	40 (66.6)	0.28

Tabla 14 Terapia Coadyuvante (Análisis por Protocolo).

Variable	Todos (n=165)	Plasma (n=95)	IVIg (n=70)	P valor
Terapia Coadyuvante				
Antibióticos	98 (59.3)	57 (60)	41 (58.5)	0.85
Carbapenémicos	68 (41.2)	39 (41)	29 (41.4)	0.96
IBP	162 (98.1)	93 (96.9)	69 (98.5)	1.0
Dexametasona	134 (81.2)	78 (82.1)	56 (80)	0.73
Ivermectina	105 (63.6)	58 (60.4)	47 (68.1)	0.31

CAPÍTULO 5: DISCUSIÓN

La administración de plasma de paciente convaleciente no fue superior a la administración de IVIg en pacientes en estado crítico secundario a neumonía por SARS-CoV-2 ni en días de hospitalización ni en mortalidad.

El presente estudio es el primer ensayo clínico reportado donde se comparan dos tratamientos potencialmente activos en pacientes con estas características. La mortalidad reportada a 28 días fue de 42 % y al final del seguimiento de 51.5 %. Esto difiere de forma muy considerable respecto a los reportes en México como lo documenta Ñamendys-Silva en una cohorte retrospectiva que incluyó 12,018 adultos bajo ventilación mecánica con COVID-19 donde la mortalidad hospitalaria fue de 73.7%(48). Aunque en el presente estudio no existieron criterios de exclusión basados en una mayor gravedad, es conocido que la inclusión de pacientes en este tipo de estudios conlleva un potencial sesgo de selección.

En otras partes del mundo la mortalidad en infección por COVID-19 grave con requerimiento de ventilación mecánica difiere de acuerdo a la temporalidad y la población descrita. De acuerdo a algunos reportes realizados de forma retrospectiva en pacientes bajo ventilación mecánica en Wuhan, China la mortalidad a 60 días fue de 61.5% con una estancia en la UCI de 12 días.(49) En Lombardía, Italia de acuerdo a los reportado a la epidemiología de las UCI los pacientes con ventilación mecánica por COVID-19 que ingresaban entre el 20 de febrero al 22 de abril del 2020 se reportaba en 48.7% con una mortalidad hospitalaria global de 53.4%.(50)

Respecto a la eficacia de la utilización de PC en pacientes con infección por COVID-19 hasta el momento han sido publicados tres ensayos clínicos los cuales han incluido grupos heterogéneos de pacientes. El primero de ellos publicado por Ling Li y col, fue suspendido prematuramente incluyendo 103 pacientes de los cuales 52 recibieron PC y 51 placebo. El desenlace primario se determinó como mejoría clínica a los 28 días el cual no fue diferente entre los grupos (51.9 vs 43.1%, HR 1.4, IC 95% 0.79 – 2.49, p=0.26). El subgrupo de

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

pacientes con enfermedad grave presentó un mejor desenlace en comparación al placebo 91.3 vs 68.2 % (HR 2.15, IC 95% 1.07 – 4.32, $p = 0.03$). Por otra parte en dicho ensayo se demostró en el grupo de PC una reducción significativa de la carga viral a las 72 hrs (87.2 vs 37.5 %, OR 11.3 (3.9 – 33.1, $p < 0.001$)(35). Un segundo ensayo (PLACID Trial) el cual incluyó 464 pacientes con infección por COVID-19 moderada (PaFiO₂ entre 200 y 300), no se presentó diferencia entre los grupos de tratamiento con progresión de la enfermedad a grave o muerte en un 19 % vs 18 %. Este estudio únicamente incluyó 19 pacientes por grupo con ventilación mecánica invasiva (51). El tercer ensayo clínico fue realizado por Simonovich como parte del grupo PlasmAr el cual fue realizado en pacientes con neumonía grave por COVID-19, se encontró una mortalidad global del 10.9 % sin diferencias entre los grupos de tratamiento(52). Dicho ensayo no incluyó pacientes con ventilación mecánica invasiva y en el transcurso de la hospitalización 61 pacientes del grupo de PC y 24 del grupo control requirieron VMI. En estos pacientes no se presentó diferencia en los desenlaces.

El diseño de los tres ensayos publicados hasta el momento difiere de forma importante de nuestro ensayo. Los tres ensayos tienen como prioridad el inicio temprano de la infusión de plasma y ninguno incluye pacientes con VMI. En nuestro contexto hospitalario se decidió otorgar esta alternativa terapéutica a los pacientes graves con deterioro respiratorio severo o ventilación mecánica invasiva. Es por ese mismo motivo que se decidió un comparador activo como lo es la IVlg.

Hasta el momento se han reportado dos ensayos clínico controlados donde utilizan IVlg, que de igual forma difieren mucho en el grupo de pacientes incluidos en nuestro ensayo. El primero de ellos es un estudio piloto donde aleatorizan 16 pacientes a IVlg (0.5 gr/kg/ 3 días) + Metilprednisolona vs tratamiento estandar. El grupo de IVlg presentó una mejoría una menor proporción no significativa de pacientes que requirieron VMI 2 vs 7, ($p = 0.12$)(40). El segundo estudio es el reportado por Naser Gharebaghi y col el cual incluyo pacientes hospitalizados los cuales persistían con hipoxemia 48 horas después de su ingreso. Se incluyeron 30 pacientes en el grupo de IVlg y 29 en el grupo control. La mortalidad fue menor en el grupo de IVlg (20 % vs 48.3 %, $p = 0.02$) (41).

Ante el diseño del presente estudio es imposible determinar eficacia terapéutica de uno u otro tratamiento, aunque la mortalidad de los grupos es mucho menor a la reportada en otros hospitales públicos de México, no se puede asumir superioridad al placebo. El uso de plasma de pacientes convalecientes tiene la ventaja del menor costo, sin embargo la complejidad asociada a la selección de candidatos idóneos para la donación lo hace muy impráctico. Aunque el uso de IVIg sea muy costoso, la practicidad de poderlo tener almacenado pudiera ser de mayor ponderación para su utilización ante las complejidades planteadas para la obtención del plasma. Es de llamar la atención que a pesar de la ausencia de anticuerpos detectados por quimioluminiscencia en la mayoría de los plasmas infundidos, no exista una eficacia terapéutica en el grupo de IVIg. Esto sugiere la ausencia de efecto terapéutico de IVIg en este grupo de pacientes.

Por otra parte, hablando de las características demográficas de los pacientes incluidos en el presente ensayo, tiene correlación a lo documentado en ENSANUT 2019 donde, enfermedades crónicas como el sobrepeso y obesidad representan por su alta incidencia un problema de salud pública de la población mexicana(53). En nuestro ensayo la proporción de pacientes con sobrepeso y obesidad difiere a las primeras series de pacientes reportadas en China donde la proporción de pacientes obesos es menor y tiende a ser similar a las características de la población de Estados Unidos descritas en las series reportadas de los hospitales de New York donde existe una proporción considerable para que los hombres de más de 50 años, con sobrepeso u obesidad presentes desenlaces clínicos adversos.(54,55) A diferencia de lo reportado por Huang et.al existen diferencias significativas en la incidencia de enfermedad comórbida. Nuestra población muestra casi el doble de pacientes que ingresan por COVID-19 grave o crítico y tiene una comorbilidad como diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica.(49)

Las debilidades del presente ensayo clínico al ser un recurso limitado en nuestro medio, la determinación de anticuerpos se inició mientras transcurría el protocolo, las características de las serologías por el método nos permitió determinar la presencia de anticuerpos, sin embargo, son determinaciones cualitativas que no permiten titulación de anticuerpos ni caracterización

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

específica de las proteínas, por lo que la información generada se limita a la presencia o ausencia de estos.

La limitada disponibilidad de reactivos para RT-PCR a nivel mundial para SARS-CoV-2 nos llevó a adaptar los protocolos de candidatos a donación excluyendo a una gran cantidad de pacientes que no cumplían con los requisitos. Esto limitó la disponibilidad de plasma el cual fue motivo de retrasar o excluir de la aplicación de plasma convaleciente en una proporción de pacientes.

La fortaleza del estudio es que es uno de los pocos ensayos clínicos donde se evalúa de forma prospectiva el uso de plasma convaleciente e inmunoglobulina. Se realizó en el contexto de pacientes críticamente enfermos, bajo un estricto protocolo de selección de donadores lo que permitió que en nuestra población no se presentaran efectos deletéreos relacionados a la transfusión de hemocomponentes. Este estudio nos permite establecer las estadísticas demográficas, morbilidad y mortalidad de forma independiente a los reportado de manera oficial por las autoridades de salud nacionales.

CAPÍTULO 5: CONCLUSIONES

La utilización de inmunoglobulina y plasma convaleciente en pacientes gravemente enfermos o bajo ventilación mecánica por COVID-19 no disminuye los días de hospitalización y no difieren los desenlaces de mortalidad a 28 y 60 días. Esto contribuye a que de momento no se recomienda el uso de inmunoglobulina en COVID-19 grave o crítico. Sin embargo por las la falta de estudios clínicos y una baja proporción de complicaciones, el plasma de pacientes convalecientes de COVID-19 puede continuar representando una opción de investigación futura y alterativa de tratamiento actual.

GLOSARIO

Infección:

Invasión y multiplicación de agentes patógenos en los tejidos de un organismo

Plasma:

Parte líquida de la sangre, linfa, líquido intersticial y cefalorraquídeo desprovisto de células; está formado por agua, proteínas, glúcidos y lípidos

Convaleciente:

Enfermo en proceso de recuperación

Inmunoglobulina:

Proteína plasmática sintetizada por los linfocitos B maduros y las células plasmáticas, en respuesta a la estimulación por un antígeno y que actúa como anticuerpo para la defensa específica del organismo

Neumonía:

Infección que inflama los sacos aéreos de los pulmones, puede ser provocado por distintos microorganismos

Pandemia:

Propagación a nivel global de una enfermedad epidémica cuando la población no tiene inmunidad contra ella

Virus:

Agente infeccioso de tamaño pequeño y composición simple que únicamente puede multiplicarse al vivir dentro de otro organismo

Aerosol:

Suspensión de diminutas partículas sólidas o líquidas en un medio gaseoso

Disnea:

Dificultad respiratoria o falta de aire

Trombosis:

Formación de un coágulo de sangre que interrumpe el flujo normal de sangre hacia el corazón

Hisopado:

También llamado cultivo, se hace una muestra tomando células requeridas

Plasmaféresis:

Técnica de depuración sanguínea donde se extrae la sangre del individuo y se eliminan moléculas de gran peso molecular

Inmunoquimioluminiscencia:

Técnica de detección de anticuerpos por medio de una reacción química con manifestación lumínica

Citocina:

Proteínas que coordinan la respuesta del sistema inmunológico y lo hacen reclutando o inhibiendo las funciones de células específicas

Anticuerpo:

Proteína producida por el sistema inmunitario que detecta los antígenos

Alícuotas:

Fracción que se toma de un volumen para realizar pruebas en ella

Hipoxemia:

Nivel anormalmente bajo de oxígeno en sangre

BIBLIOGRAFIA

1. Organización Mundial de la Salud. [Internet]. Enfermedad Por Coronavirus (COVID-19). [citado el 17 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es>
2. Declaración sobre la segunda reunión del Comité de Emergencias del Reglamento Sanitario Internacional (2005) acerca del brote del nuevo coronavirus (2019-nCoV) [Internet]. [citado el 17 de octubre de 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/es/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov))
3. COVID-19 Tablero México - CONACYT - CentroGeo - GeoInt - DataLab [Internet]. [citado el 3 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://datos.covid-19.conacyt.mx/#DOView>
4. Raoult D, Zumla A, Locatelli F, Ippolito G, Kroemer G. Coronavirus infections: Epidemiological, clinical and immunological features and hypotheses. *CST*. el 13 de abril de 2020;4(4):66–75.
5. Hu D, Zhu C, Ai L, He T, Wang Y, Ye F, et al. Genomic characterization and infectivity of a novel SARS-like coronavirus in Chinese bats. *Emerging Microbes & Infections*. el 1 de diciembre de 2018;7(1):1–10.

6. Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci.* marzo de 2020;63(3):457–60.
7. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. COVID-19: ACE2centric Infective Disease? *Hypertension.* agosto de 2020;76(2):294–9.
8. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-Cell RNA Expression Profiling of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2. 2020;202(5):4.
9. Falahi S, Kenarkoohi A. Transmission routes for SARS-COV-2 infection: Review of Evidence. *New Microbes and New Infections.* octubre de 2020;100778.
10. World Health Organization, Pandemic and Epidemic Diseases, World Health Organization. Infection prevention and control of epidemic- and pandemic-prone acute respiratory infections in health care: WHO guidelines. [Internet]. 2014 [citado el 22 de noviembre de 2020]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112656/1/9789241507134_eng.pdf?ua=1
11. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* el 16 de abril de 2020;382(16):1564–7.
12. Somsen GA, van Rijn C, Kooij S, Bem RA, Bonn D. Small droplet aerosols in poorly ventilated spaces and SARS-CoV-2 transmission. *The Lancet Respiratory Medicine.* julio de 2020;8(7):658–9.
13. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, Kimball A, James A, Jacobs JR, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. *n engl j med.* 2020;10.
14. Gandhi RT, Lynch JB, del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. Solomon CG, editor. *N Engl J Med.* el 24 de abril de 2020;NEJMcp2009249.
15. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA* [Internet]. el 11 de marzo de 2020 [citado el 7 de noviembre de 2020]; Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762997>
16. Perlman S. Another Decade, Another Coronavirus. *N Engl J Med.* el 20 de febrero de 2020;382(8):760–2.
17. Borczuk AC, Salvatore SP, Seshan SV, Patel SS, Bussel JB, Mostyka M, et al. COVID-19 pulmonary pathology: a multi-institutional autopsy cohort from Italy and New York City. *Mod Pathol.* noviembre de 2020;33(11):2156–68.

18. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. Gallagher T, editor. *J Virol*. el 29 de enero de 2020;94(7):e00127-20, /jvi/94/7/JVI.00127-20.atom.
19. Chueh T-I, Zheng C-M, Hou Y-C, Lu K-C. Novel Evidence of Acute Kidney Injury in COVID-19. *JCM*. el 3 de noviembre de 2020;9(11):3547.
20. Ye L, Yang Z, Liu J, Liao L, Wang F. Digestive system manifestations and clinical significance of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic literature review. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. el 5 de noviembre de 2020;jgh.15323.
21. Das G, Mukherjee N, Ghosh S. Neurological Insights of COVID-19 Pandemic. *ACS Chem Neurosci*. el 6 de mayo de 2020;11(9):1206–9.
22. Lelieveld J, Helleis F, Borrmann S, Cheng Y, Drewnick F, Haug G, et al. Model Calculations of Aerosol Transmission and Infection Risk of COVID-19 in Indoor Environments. *IJERPH*. el 3 de noviembre de 2020;17(21):8114.
23. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*. mayo de 2020;26(5):672–5.
24. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA*. el 9 de junio de 2020;323(22):2249.
25. Kellam P, Barclay W. The dynamics of humoral immune responses following SARS-CoV-2 infection and the potential for reinfection. *Journal of General Virology*. el 1 de agosto de 2020;101(8):791–7.
26. Long Q-X, Liu B-Z, Deng H-J, Wu G-C, Deng K, Chen Y-K, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med*. junio de 2020;26(6):845–8.
27. Chen Y, Zuiani A, Fischinger S, Mullur J, Atyeo C, Travers M, et al. Quick COVID-19 Healers Sustain Anti-SARS-CoV-2 Antibody Production. *Cell*. noviembre de 2020;S0092867420314586.
28. Therapeutic strategies in an outbreak scenario to treat the novel coronavirus originating in Wuhan, China.pdf.
29. Brown BL, McCullough J. Treatment for emerging viruses: Convalescent plasma and COVID-19. *Transfusion and Apheresis Science*. junio de 2020;59(3):102790.
30. Garraud O, Heshmati F, Pozzetto B, Lefrere F, Girot R, Saillol A, et al. Plasma therapy against infectious pathogens, as of yesterday, today and tomorrow. *Transfusion Clinique et Biologique*. febrero de 2016;23(1):39–44.

31. Bloch EM, Shoham S, Casadevall A, Sachais BS, Shaz B, Winters JL, et al. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. *Journal of Clinical Investigation*. el 1 de junio de 2020;130(6):2757–65.
32. Cheng Y, Wong R, Soo YOY, Wong WS, Lee CK, Ng MHL, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. enero de 2005;24(1):44–6.
33. Hung IF, To KK, Lee C-K, Lee K-L, Chan K, Yan W-W, et al. Convalescent Plasma Treatment Reduced Mortality in Patients With Severe Pandemic Influenza A (H1N1) 2009 Virus Infection. *Clinical Infectious Diseases*. el 15 de febrero de 2011;52(4):447–56.
34. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA*. el 28 de abril de 2020;323(16):1582.
35. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. el 4 de agosto de 2020;324(5):460.
36. (PDF) Inmunoglobulinas [Internet]. [citado el 24 de noviembre de 2020]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/233794658_Inmunoglobulinas
37. Espinosa-Rosales FJ, Bergés-García A, Alejandra I, Dávila-Gutiérrez G, Faugier-Fuentes E, García-Campos JA, et al. Consenso Mexicano para la prescripción de inmunoglobulina G como tratamiento de reemplazo e inmunomodulación. *Acta Pediátrica de México*. 2018;38.
38. Cao W, Liu X, Bai T, Fan H, Hong K, Song H, et al. High-Dose Intravenous Immunoglobulin as a Therapeutic Option for Deteriorating Patients With Coronavirus Disease 2019. *Open Forum Infectious Diseases*. el 1 de marzo de 2020;7(3):ofaa102.
39. Clinical Efficacy of Intravenous Immunoglobulin Therapy in Critical Patients with COVID-19- A Multicenter Retrospective Cohort Study .pdf.
40. Sakoulas G, Geriak M, Kullar R, Greenwood K, Habib M, Vyas A, et al. Intravenous Immunoglobulin (IVIG) Significantly Reduces Respiratory Morbidity in COVID-19 Pneumonia: A Prospective Randomized Trial [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020 jul [citado el 11 de noviembre de 2020]. Disponible en: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.07.20.20157891>
41. Gharebaghi N, Nejadrahim R, Mousavi SJ, Sadat-Ebrahimi S-R, Hajizadeh R. The use of intravenous immunoglobulin gamma for the treatment of

severe coronavirus disease 2019: a randomized placebo-controlled double-blind clinical trial. *BMC Infect Dis.* diciembre de 2020;20(1):786.

42. Roca O, Caralt B, Messika J, Samper M, Sztrymf B, Hernández G, et al. An Index Combining Respiratory Rate and Oxygenation to Predict Outcome of Nasal High-Flow Therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* junio de 2019;199(11):1368–76.
43. De Smet K, De Smet D, Ryckaert T, Laridon E, Heremans B, Vandebulcke R, et al. Diagnostic Performance of Chest CT for SARS-CoV-2 Infection in Individuals with or without COVID-19 Symptoms. *Radiology.* el 10 de agosto de 2020;202708.
44. Olson G, Davis AM. Diagnosis and Treatment of Adults With Community-Acquired Pneumonia. *JAMA.* el 3 de marzo de 2020;323(9):885.
45. Barrett CD, Moore HB, Yaffe MB, Moore EE. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19: A comment. *J Thromb Haemost.* agosto de 2020;18(8):2060–3.
46. Recomendaciones-tromboprofilaxis-y-tratamiento-antitrombotico-pacientes-COVID-19_2020-04-29.pdf [Internet]. [citado el 17 de octubre de 2020]. Disponible en: https://www.covid-19.seth.es/wp-content/uploads/2020/04/Recomendaciones-tromboprofilaxis-y-tratamiento-antitrombotico-pacientes-COVID-19_2020-04-29.pdf
47. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. *N Engl J Med.* el 17 de julio de 2020;NEJMoa2021436.
48. https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_presentacion_resultados.pdf.
49. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* el 17 de marzo de 2020;323(11):1061.
50. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med.* el 11 de junio de 2020;382(24):2372–4.
51. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet.* febrero de 2020;395(10223):497–506.
52. Ñamendys-Silva SA, Gutiérrez-Villaseñor A, Romero-González JP. Hospital mortality in mechanically ventilated COVID-19 patients in Mexico. *Intensive Care Med.* noviembre de 2020;46(11):2086–8.

53. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, et al. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. JAMA Intern Med. el 1 de octubre de 2020;180(10):1345.
54. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). BMJ. el 22 de octubre de 2020;m3939.
55. Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, Beruto MV, Vallone MG, Vázquez C, et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. N Engl J Med. el 24 de noviembre de 2020;NEJMoa2031304.

ANEXOS

Anexo A.- Solicitud de Plasma de paciente Convaleciente

 CHMH <small>CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO</small>		SOLICITUD DE TRANSFUSIÓN PACIENTE INTERNO	
EXPEDIENTE: 2020-06696	NOMBRE: [REDACTED]	SEXO: MASCULINO	EDAD: 45 Año(s) 9 me
MEDICO: BELTRAN/GONZALEZ/JOSE LENIN	DIAGNOSTICO: [REDACTED]		
PISO: PRIVADO	CAMA: 5		
P.F.C.2	PAQUETE GLOBULAR:0	GRUPO SANGUINEO	
CRIOPRECIPITADOS:0	CONCENTRADO PLAQUETARIO:0	A.B.O Y RII(O)	
TRANSFUSIÓN AUTOLOGA:0		Anti A	A1
VOLUMEN SOLICITADO: 400ML		Anti B	B1
		Anti AB	B
		Anti O	B
		T	RII
TIPO SOL: ORDINARIO	PARA EL DIA:01/12/2020	Auto-test:	
DX Y MOTIVO DE LA TRANSFUSIÓN: COVID-19	FECHA DE LA ULTIMA:		
PLASMA DE PACIENTE CONVALECIENTE.	TIPO:		
TRANSFUSIONES PREVIAS: NO			
REACCIONES TRANSFUSIONALES: NO			
A.G.O. G:NOP:O Ab:O Ces: O			
PRODUCTOS CON ENF. HEMOLITICA DEL RECIEN NACIDO:			
DATOS DEL LABORATORIO Hto:45 Hb:15			
SOLITICTA:BELTRAN/GONZALEZ/JOSE LENIN	FECHA: 01/12/2020		
HORA:02:00:13p.m.			

Anexo B.- Copia de Caratula del Consentimiento Informado.



Carta de consentimiento informado para participar en el proyecto:

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN DE PLASMA DE PACIENTES
CONVALECIENTES E INMUNOGLOBULINA HUMANA EN PACIENTES CRÍTICAMENTE
ENFERMOS CON INFECCIÓN POR COVID-19. ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO**

FECHA DE PREPARACIÓN: 1 DE JULIO DE 2020 VERSIÓN: 2

Investigador principal: José Lenin Beltrán González
Dirección del investigador: Av. Ferrocarril S/N, Alameda, 20259 Aguascalientes, Ags.
Teléfono de contacto del investigador (Incluyendo uno para emergencias): (449) 4632049
Investigadores participantes: Dr. José Lenin Beltrán González, Dr. José Manuel Arreola Guerra, Lucila Martínez Medina, Víctor Monroy, Mario González Gámez, Alejandro Castillo González.
Nombre del patrocinador del estudio: No aplica
Dirección del patrocinador: No aplica
Versión del consentimiento informado y fecha de su preparación: Versión 1 Fecha: 16/04/2020

INTRODUCCIÓN:

Por favor, tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga.

Este consentimiento informado cumple con los lineamientos establecidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la Declaración de Helsinki y a las Buenas Prácticas Clínicas emitidas por la Comisión Nacional de Bioética.

Para decidir si participa o no en este estudio, usted debe tener el conocimiento suficiente acerca de los riesgos y beneficios con el fin de tomar una decisión informada. Este formato de consentimiento informado le dará información detallada acerca del estudio de investigación que podrá comentar con su médico tratante o con algún miembro del equipo de investigadores. Al final se le invitará a que forme parte del proyecto y de ser así, bajo ninguna presión o intimidación, se le invitará a firmar este consentimiento informado.

Procedimiento para dar su consentimiento: Usted tiene el derecho a decidir si quiere participar en esta investigación, y se puede tomar todo el tiempo que requiera para considerar esta invitación. El investigador le explicará ampliamente los beneficios y riesgos del proyecto sin ningún tipo de presión y tendrá todo el tiempo que requiera para pensar, solo o con quien usted decida consultarlo, antes de decirle al investigador acerca de su decisión. Esta decisión no tendrá efecto alguno sobre su atención médica en el Instituto. Al final de esta explicación, usted debe entender los puntos siguientes:

- I. La justificación y los objetivos de la investigación.
- II. Los procedimientos que se utilizarán y su propósito, incluyendo la identificación de qué son procedimientos experimentales.

1

Anexo C.- Cartel de promoción para donadores altruistas.



The poster features a central illustration of a female healthcare professional in a pink uniform performing apheresis on a male donor seated in a blue chair. A blood bag with a red cross is hanging from a stand. The background is a dark blue gradient with abstract geometric shapes.


ISSEA
SECRETARÍA DE SALUD
DEL ESTADO DE AGUASCALIENTES
Contigo al 100

SÚMATE COMO DONADOR ALTRUISTA

si tuviste **COVID-19**
dona plasma por aféresis

CENTRO ESTATAL DE TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA
Artillero Mier No. 903, Fracc. Morelos I
de 7:00am a 12:00pm
tels. **9 77 52 11** y **9 77 52 12**

Contigo al 100