



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”

**Impacto de plasmaféresis en sobrevivencia, variables
clínicas y bioquímicas de pacientes con COVID-19
crítica**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE ESPECIALISTA

EN:
MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
VÍCTOR GALINDO HERNÁNDEZ

TUTOR DE TESIS
DRA. LAURA ELENA CECEÑA MARTINEZ



CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos

Este trabajo no hubiera sido posible sin el apoyo incondicional de varias personas a mi alrededor. Sirvan estas breves líneas para plasmar mi total gratitud y reconocimiento a ellas, pues su impulso, consejos, enseñanzas, sinceridad, tutoría e imperecedera disponibilidad para resolver mis dudas, han constituido una firme base para el desarrollo y consolidación de mi formación como médico internista y la culminación de esta investigación.

A mi tutora, la Mtra. Laura Elena Ceceña Martínez, cuyo apoyo incondicional, paciencia y trabajo codo a codo, ha resultado prioritario para llevar a buen puerto este trabajo. Su entrega, compromiso y firme convicción por la excelencia para con nuestra profesión y la enseñanza de esta, han sido alicientes fundamentales para la realización y redacción de esta tesis.

Al Dr. Víctor Hugo Rosales Salyano, jefe de nuestro servicio, por su constante ejemplo de excelencia humanista y su puerta siempre abierta para apoyar ante cualquier problema, duda o consideración de manejo.

Al resto de todos mis profesores durante estos 4 años, tanto en el servicio como en las rotaciones externas, pues sus enseñanzas y consejos, han sido herramientas sólidas que me han permitido trabajar con confianza, coherencia y satisfacción.

A mis compañeros y amigos de especialidad, cuya camaradería ha sido un pilar de sostén en este arduo camino, otorgando calidez, energía y entusiasmo en los momentos difíciles.

A mi familia y mi prometida Verónica, cuyas palabras, gestos y apoyo, me han inspirado a buscar y moldear, de forma constante, una mejor versión de mi mismo.

A todos ellos: ¡Gracias, Muchas gracias!

Dedicatoria

Esta tesis esta dedicada:

Para ti mi querida Verónica, que me enseñaste como el camino del amor está dirigido por dos corazones con un mismo latido. Tu compañía a mi lado en cada paso de esta aventura ha sido sin duda mi mayor inspiración para la culminación de estos objetivos, nuestras metas conjuntas.

A mis padres, quienes con su esfuerzo día con día, nos han mostrado a mis hermanas y a mí, un camino de rectitud, disciplina y respeto por nuestra profesión. Sus enseñanzas son parte inalienable de mi ser con las cuales continuó aspirando a cumplir todas mis metas. Su cariño y amor han forjado mi deseo ferviente de ser una mejor persona.

A Martha y Valeria por sus gestos ilimitados de cariño, su solidaridad en momentos cruciales de mi vida y por mostrarme el valor inmensurable de la palabra hermana. A Marco, un hermano más que la vida me ha regalado, quien con su integridad me ha mostrado, como cuñado, el camino correcto de una meta futura como padre. A Alejandro y Paulita, mis queridos sobrinos, dos pequeños corazones, que han invadido de felicidad mis días; su candidez y goce por los pequeños detalles me han recordado el verdadero valor de la vida misma.

Finalmente, a mi abuelita Paula. En el corazón llevo grabado esos meses a tu lado durante el último tramo de mi preparación para el examen de ingreso. Tu fe genuina en Dios y en la recompensa a una vida de trabajo honesto, me dio seguridad y confianza en mis pasos. Para ti la guía y consejera definitiva de esta familia que tanto te amamos.

INDICE

RESUMEN	5
INTRODUCCION	6
MARCO TEÓRICO.....	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
JUSTIFICACIÓN	9
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	9
HIPÓTESIS.....	9
OBJETIVOS.....	9
METODOLOGÍA.....	10
TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO.....	10
POBLACIÓN.....	10
TAMAÑO DE LA MUESTRA	10
VARIABLES	12
PROCEDIMIENTO.....	13
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	14
ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD.....	14
RESULTADOS.....	14
ANÁLISIS DE LOS DATOS	23
DISCUSION	23
CONCLUSIONES	25
REFERENCIAS	26
ANEXOS	31

Impacto de plasmaféresis en supervivencia, variables clínicas y bioquímicas de pacientes con COVID-19 crítica.

RESUMEN

Antecedentes: Actualmente la mortalidad en los casos de COVID-19 moderados-graves continúa siendo muy alta. A nivel mundial se han reportado más de 192 millones de casos confirmados y más de 4,100,000 defunciones, asociadas a la excesiva respuesta proinflamatoria (tormenta de citocinas), con la posibilidad de que una inmunomodulación efectiva de esta última podría limitar el daño orgánico y garantizar una mayor supervivencia, por lo que se propone a la plasmaféresis como terapia adyuvante para disminuir la morbi-mortalidad en pacientes con COVID-19 crítica.

Objetivos: Comparar mortalidad a 30 días, variables clínicas, puntuación SOFA, marcadores de inflamación y trombosis en pacientes con COVID-19 crítica que recibieron plasmaféresis y pacientes con tratamiento estándar.

Metodología: Estudio retrospectivo, retrolectivo, longitudinal, observacional, analítico, con revisión de expedientes de pacientes que ingresaron a la terapia intensiva reconvertida de la Torre de Cardiología- Neumología con COVID-19 crítica, durante el periodo de agosto a septiembre 2020, que durante su manejo recibieron plasmaféresis. Se realizará pareo con un grupo control que no recibe plasmaféresis por edad y puntuación SOFA, se comparará mortalidad a 30 días; días de requerimiento de ventilación mecánica, días de requerimiento de vasopresores, lesión renal aguda, eventos de trombosis, puntuación SOFA, proteína C reactiva, linfocitos, razón Neutrófilos/linfocitos, ferritina, Dímero D, fibrinógeno, deshidrogenasa láctica, creatinina y PaO₂/FiO₂, entre ambos grupos, se realizará análisis estadístico con SPSS 25.

Resultados: No se encontró significancia estadística en mortalidad ($p=0.54$) ni variables clínicas [días de requerimientos de VMI($p=0.28$), vasopresor ($p=0.10$), lesión renal aguda ($p=0.67$), trombosis]. Se encontró significancia estadística en el grupo plasmaféresis, con disminución de valores de PCR ($p=0.034$), dímero D ($p=0.038$), fibrinógeno ($p=0.007$), DHL ($p=0.076$) y ferritina ($p<0.001$) e incremento en PaO₂/FiO₂ ($p=0.023$).

Conclusiones: Ante los resultados y las limitaciones de nuestro estudio es meritorio la realización de un ensayo controlado aleatorizado, para confirmar o refutar nuestros desenlaces en cuanto al uso de plasmaféresis en COVID-19 crítico.

Palabras clave: Plasmaféresis, COVID-19, Mortalidad, marcadores trombosis e inflamatorios

Impacto de plasmaféresis en supervivencia, variables clínicas y bioquímicas de pacientes con COVID-19 crítica.

INTRODUCCION

MARCO TEÓRICO

A finales del 2019 surgió un nuevo coronavirus en Wuhan, China; denominado SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-Coronavirus-2)⁽¹⁾, considerado un virus ARN (ácido ribonucleico) con cubierta, de la subfamilia orthocoronavirinae, subgénero sarbecovirus⁽²⁾. La enfermedad que desarrolla se conoce como COVID-19 (Coronavirus Disease-2019) y se clasifica como: **Leve:** con síntomas tales como fiebre, tos, anosmia, disgeusia, sin disnea. **Moderada:** con disnea y taquipnea menor a 30 respiraciones por minuto (rpm) o alteraciones radiográficas con infiltrados menores al 50% en campos pulmonares y saturación de oxígeno por pulsioximetría (SpO₂) mayor o igual a 94%. **Grave:** con disnea, frecuencia respiratoria de 30 rpm o mayor, SpO₂ de 93% o menor, cociente de presión arterial parcial de oxígeno/ fracción inspirada de oxígeno (PaO₂/FiO₂) menor a 300, o infiltrados en más del 50% de campos pulmonares. **Crítica:** insuficiencia respiratoria que requiere apoyo con ventilación mecánica⁽³⁾, desarrollo de coagulación intravascular diseminada (CID), síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), lesión renal aguda (LRA), choque, insuficiencia multiorgánica y muerte⁽⁴⁾.

En los primeros estudios epidemiológicos realizados en China, en pacientes con la COVID-19, se observó que el 94% de los pacientes requirió hospitalización, 5% atención en una unidad de cuidados intensivos (UCI), 2.3% ventilación mecánica invasiva (VMI) y 1.4% fallecieron⁽⁵⁾. En casos con enfermedad grave la mortalidad a 28 días fue de 39%, con tiempo medio de deterioro clínico hacia un estado crítico de 3 días⁽⁶⁾. Actualmente, la mortalidad continúa siendo muy alta, con más de 192 millones de casos confirmados y poco más de 4,136,500 defunciones a nivel mundial⁽⁷⁾.

La evolución de la enfermedad está asociada a la excesiva respuesta proinflamatoria que induce el virus en el huésped, principalmente en pacientes con factores de riesgo como diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial o enfermedades pulmonares, ocasionando un fenómeno conocido como tormenta de citocinas, postulado como el mecanismo fisiopatológico preponderante⁽⁸⁻¹⁰⁾, que implica una desregulación de la respuesta inmune con elevación de citocinas circulantes, principalmente interleucinas (IL) 6 y 10 e interferón-gamma, e hiperactivación de células inmunes, que desencadenan SDRA y falla multiorgánica con coagulopatía secundaria⁽¹¹⁾. Estos pacientes cuentan con limitadas opciones terapéuticas; aquellos clasificados como graves deben ser

hospitalizados⁽¹²⁾ con oxígeno suplementario y/o intubación orotraqueal, priorizando las medidas de protección alveolar desarrolladas para SDRA⁽¹³⁾, así como pronación ante hipoxemia refractaria⁽¹⁴⁾. Se debe vigilar el requerimiento de fluidoterapia y vasoactivos ante depleción de volumen y para el mantenimiento hemodinámico y el uso de trombotilaxis estándar⁽¹⁵⁾. Se ha demostrado el beneficio del uso de dexametasona a dosis bajas en pacientes con enfermedad moderada/grave, lo cual muestra la importancia de lograr una modulación en la respuesta inmune proinflamatoria^(16,17). Otras terapias como anticuerpos monoclonales anti-IL 6 (tocilizumab)⁽¹⁸⁻²⁰⁾ o antivirales (remdesivir)^(21,22) no han logrado documentar beneficio en la supervivencia. Con la finalidad de disminuir la morbi-mortalidad se han planteado otras alternativas terapéuticas; entre ellas se encuentra la plasmaféresis, que forma parte de un grupo de procedimientos extracorpóreos englobados dentro del término “aféresis terapéutica”, realizados con un dispositivo automatizado en el que se extrae sangre completa de un sujeto y se separa en sus componentes, ya sea mediante centrifugación o por filtración^(23,24), siendo sus objetivos principales la remoción de un factor circulante anómalo y/o la restitución de un factor plasmático específico⁽²⁵⁾. El intervalo de tiempo entre cada sesión se basa en la enfermedad, el componente de interés, el tiempo requerido para su redistribución en el espacio intravascular y la consideración de su síntesis de novo, así como la necesidad de minimizar el riesgo de hemorragia⁽²⁴⁾. El recambio de 1-1.5 veces el volumen plasmático del paciente elimina del 60 al 70% de cualquier sustancia en el compartimento intravascular⁽²⁶⁾, mientras que volúmenes superiores confieren pocos beneficios debido al efecto de retorno decreciente y al mayor riesgo de complicaciones⁽²⁷⁾. El anticoagulante más utilizado es el citrato⁽²⁴⁾. La solución de remplazo suele ser la albúmina al 5%, reservando el plasma para pacientes con coagulopatía, sangrado activo, fibrinógeno <100-120g/dL o en casos de púrpura trombocitopénica trombótica (PTT)⁽²⁷⁾. La plasmaféresis es relativamente segura y la mayoría de las reacciones adversas son leves, siendo la toxicidad por citrato la más común, seguida por episodios de hipotensión y reacciones alérgicas^(27,28). Entre las partículas a remover se encuentran los multímeros inusualmente grandes del factor de Von Willebrand, y citocinas como IL6, IL10, IL-1 β , complemento⁽⁸⁾; logrando remover moléculas menores de 3,000,000 Daltons (Da), como lo son los principales biomarcadores de inflamación (proteína C reactiva (PCR) pentamérica y monomérica, ferritina, Dímero D e IL-6)⁽²⁹⁻³¹⁾.

El uso de plasmaféresis en el contexto de tormenta de citocinas se remonta a ensayos realizados en estados de sepsis y choque séptico bacteriano. En estudios realizados^(32,33), se ha demostrado que con la plasmaféresis existe una disminución de la mortalidad vs grupo control (33.3%vs 53.8%) con

efectos adversos mínimos (hipotensión, reacción alérgica al plasma), siendo la sepsis una indicación de categoría 3, grado 2B para el uso de plasmaféresis⁽³⁴⁾. En cuanto a la eficacia de remoción de citocinas, Hamishehkar y cols⁽³⁵⁾, valoraron perfiles de IL6, IL1, FNT- α (factor de necrosis tumoral alfa) pre y post plasmaféresis en 12 pacientes con sepsis severa, encontrando al tercer día post plasmaféresis solo disminución significativa de IL-6 ($p=0.012$) y requerimiento de al menos 3-5 sesiones para observar un efecto neto de disminución. Por su parte, Keith y cols, al hacer un análisis de subgrupos por sitio de infección, encontraron, sólo en el grupo de infección pulmonar, una disminución en la mortalidad en los pacientes que recibieron plasmaféresis vs el grupo control (47.8 vs 88.2% $p=0.017$)⁽³⁶⁾.

En cuanto al beneficio de plasmaféresis en pacientes con COVID-19 crítica, existen reportes de disminución de mortalidad a 28 días en un ensayo clínico no aleatorizado con 31 pacientes (0 vs 35%; $p = 0.033$)⁽³⁷⁾ y en un estudio retrospectivo (8.9% vs 38.5%, $p<0.001$)⁽³⁸⁾; clínicamente también se ha reportado disminución del requerimiento de oxígeno suplementario así como mejoría en el índice de PaO₂/FiO₂ al término de las sesiones de plasmaféresis comparado con niveles basales (PaO₂/FiO₂ basal 110 vs post-plasmaféresis 340; $p<0.05$)⁽³⁹⁻⁴³⁾; disminución de los días de requerimiento de VMI a 8 días⁽⁴⁴⁾ versus lo reportado en la literatura de 12 a 14 días⁽⁴⁵⁾, así como mayores tasas de extubación (73% vs 20%; $p = 0.018$)⁽³⁷⁾; y un tiempo medio de estancia hospitalaria menor (10 vs 15 días, $p<0.01$)⁽³⁸⁾. Además, en 10 pacientes que recibieron de 5-7 sesiones de plasmaféresis, bioquímicamente se encontró una mejoría significativa ($p<0.05$) en marcadores inflamatorios (incremento de linfocitos, disminución de ferritina, deshidrogenasa láctica, interleucina-6 y proteína C reactiva) a 5 días de seguimiento⁽⁴³⁾.

En el Hospital General de México, durante el curso de la presente pandemia y como parte de los esfuerzos en la búsqueda de opciones de tratamiento eficaces, se utilizó la plasmaféresis durante el periodo de agosto a octubre del 2020, en la unidad de cuidados intensivos reconvertida de la torre de Cardiología-Neumología, durante el manejo de algunos pacientes críticos con infección por SARS-CoV-2. En este estudio se quiere valorar el impacto que tuvo la plasmaféresis en mortalidad a 30 días, variables clínicas y bioquímicas en estos pacientes comparándolos con pacientes que no la recibieron.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Hoy en día la pandemia por la COVID-19 continua vigente. Aún con el desarrollo de vacunas, siguen existiendo casos graves/críticos con altas tasas de mortalidad en pacientes ya vacunados, con pocas opciones terapéuticas efectivas.

JUSTIFICACIÓN

Para los casos graves o críticos de COVID-19, se deben estudiar nuevas opciones terapéuticas con la finalidad de disminuir la morbi-mortalidad. Estudios previos han planteado a la plasmaféresis como una terapia eficaz y segura al disminuir la tormenta de citocinas. Se debe obtener más evidencia que corrobore este beneficio para que pueda plantearse o no como una alternativa terapéutica coadyuvante.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿En pacientes con COVID-19 crítica, la terapia de plasmaféresis como coadyuvante al tratamiento estándar, disminuirá la mortalidad a 30 días?

¿En pacientes con COVID-19 crítica, la terapia de plasmaféresis como coadyuvante al tratamiento estándar, tendrá algún impacto en variables clínicas y bioquímicas, como días de requerimiento de ventilación mecánica, días de requerimiento de vasopresores, la prevalencia de eventos tromboticos y de lesión renal aguda, puntuación SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), PCR, linfocitos, razón neutrófilos/linfocitos (R N/L), ferritina, dímero D, fibrinógeno, deshidrogenasa láctica (DHL), creatinina, PaO₂/FiO₂?

HIPÓTESIS

En pacientes con COVID-19 crítica, El uso de plasmaféresis disminuirá la mortalidad a 30 días en 10% comparado con tratamiento estándar.

En pacientes con COVID-19 crítica, el uso de plasmaféresis disminuirá los días de requerimiento de ventilación mecánica y vasopresores en 5 días, así como eventos tromboticos y de lesión renal aguda comparado con el tratamiento estándar.

En pacientes con COVID-19 crítica, el uso de plasmaféresis disminuirá la puntuación SOFA de 5 a 8 puntos comparado con el tratamiento estándar.

En pacientes con COVID-19 crítica, el uso de plasmaféresis disminuirá los niveles de biomarcadores de inflamación como PCR, ferritina, dímero D, fibrinógeno, DHL y la razón neutrófilos/linfocitos en un 20-40% comparado con el tratamiento estándar.

En pacientes con COVID-19 crítica, el uso de plasmaféresis aumentará los niveles de linfocitos y PaO₂/FiO₂ en un 100% comparado con el tratamiento estándar.

OBJETIVOS

Objetivos primarios.

- **General:** Valorar el efecto de la plasmaféresis en pacientes con COVID-19 crítica.

- Comparar la prevalencia de mortalidad a 30 días en pacientes con COVID-19 crítica que recibieron plasmaféresis y pacientes con tratamiento estándar
- Comparar variables clínicas a 30 días como días de requerimiento de ventilación mecánica, días de requerimiento de vasopresores, eventos tromboticos y de lesión renal aguda en pacientes con COVID-19 crítica que recibieron plasmaféresis y pacientes con tratamiento estándar.
- Comparar los marcadores de inflamación y trombosis asociados a tormenta de citocinas (PCR, linfocitos, DHL, ferritina, dímero D, fibrinógeno, razón N/L) en pacientes con COVID-19 crítica que recibieron plasmaféresis y pacientes con tratamiento estándar.

Objetivos secundarios.

- Evaluar los efectos adversos asociados a la plasmaféresis en pacientes con COVID-19 crítica.

METODOLOGÍA

Tipo y diseño de estudio

Estudio observacional, analítico, longitudinal, retrospectivo, retrolectivo.

Diseño: Cohorte retrospectiva con estudio de registros médicos.

Población

El estudio se realizará tomando los datos de Expedientes de pacientes hospitalizados en la UCI reconvertida de la Torre de Cardiología-Neumología entre agosto - septiembre del 2020 en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

Tamaño de la muestra

- Por el tipo de estudio no se requiere cálculo de tamaño de muestra, el tamaño de muestra dependerá de los pacientes a los que se realizó plasmaféresis como terapia coadyuvante.
- De acuerdo con el número de pacientes a los que se realizó plasmaféresis, se buscará, parear con pacientes que no recibieron plasmaféresis, por edad y gravedad de acuerdo con puntuación SOFA.
- Con fines académicos se realiza el ejercicio de cálculo de muestra, decidiendo tomar como base las proporciones encontradas en el ensayo de Busund y cols⁽³²⁾, obteniendo:

- Proporción de grupo 1 = 0.66
- Proporción de grupo 0 = 0.46

	Plasmaféresis (1)	Control (0)	Total
Sobrevivió	36	24	60
Falleció	18	28	46
Total	54	52	106
Proporción	36/54= 0.66	24/52= 0.46	

- Se realizó un cálculo con el software estadístico G*Power versión 3.1.9.6.
- Familia de prueba: Exactas
- Test estadístico: Proporciones: Desigualdad, dos grupos independientes (prueba exacta de Fisher)
- Tipo de análisis de poder: A priori: 2 colas, proporción p1, proporción p2, probabilidad error α 0.05, poder (probabilidad de error $1-\beta$) de 0.8, razón de asignación $N2/N1 = 1$
- Resultado:
 - Tamaño de muestra total = 204.
 - Tamaño de muestra grupo 1 = 102.
 - Tamaño de muestra grupo 2 = 102.

The screenshot shows the G*Power software interface with the following settings:

- Test family:** Exact
- Statistical test:** Proportions: Inequality, two independent groups (Fisher's exact test)
- Type of power analysis:** A priori: Compute required sample size - given α , power, and effect size
- Input parameters:**
 - Tail(s): Two
 - Determine: (button)
 - Proportion p1: 0.66
 - Proportion p2: 0.46
 - α err prob: 0.05
 - Power ($1-\beta$ err prob): 0.8
 - Allocation ratio $N2/N1$: 1
- Output parameters:**
 - Sample size group 1: 102
 - Sample size group 2: 102
 - Total sample size: 204
 - Actual power: 0.8025817
 - Actual α : 0.0413935

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Criterios de inclusión, expedientes de pacientes con:

1. Edad ≥ 18 años.
2. Prueba positiva para SARS-CoV-2.
3. Neumonía asociada a SARS-CoV-2 con requerimiento de ventilación mecánica invasiva.
4. Ventilación mecánica invasiva de menos de 48 horas.

5. Ingreso a terapia intensiva menor de 48 horas.
6. Grupo plasmaféresis: haber recibido 3 o más sesiones de plasmaféresis.
7. Grupo control: pareamiento por edad y SOFA.

Criterios de exclusión, expedientes de pacientes con:

1. Registro de tratamiento con tocilizumab.
2. Embarazo en curso.
3. Deficiencias inmunológicas primarias establecidas.
4. Trombofilia conocida.
5. Cáncer en estadio terminal
6. Antecedente de insuficiencia cardiaca congestiva.
7. Enfermedad renal crónica KDIGO G5.

Criterios de eliminación Expedientes de pacientes con:

1. Falta de marcadores de trombosis e inflamación basales y post-plasmaféresis.

Variabes (Ver Anexo 1 para definiciones operacionales, tipo de variables, escalas de medición y valores).

Independiente:

-Plasmaféresis.

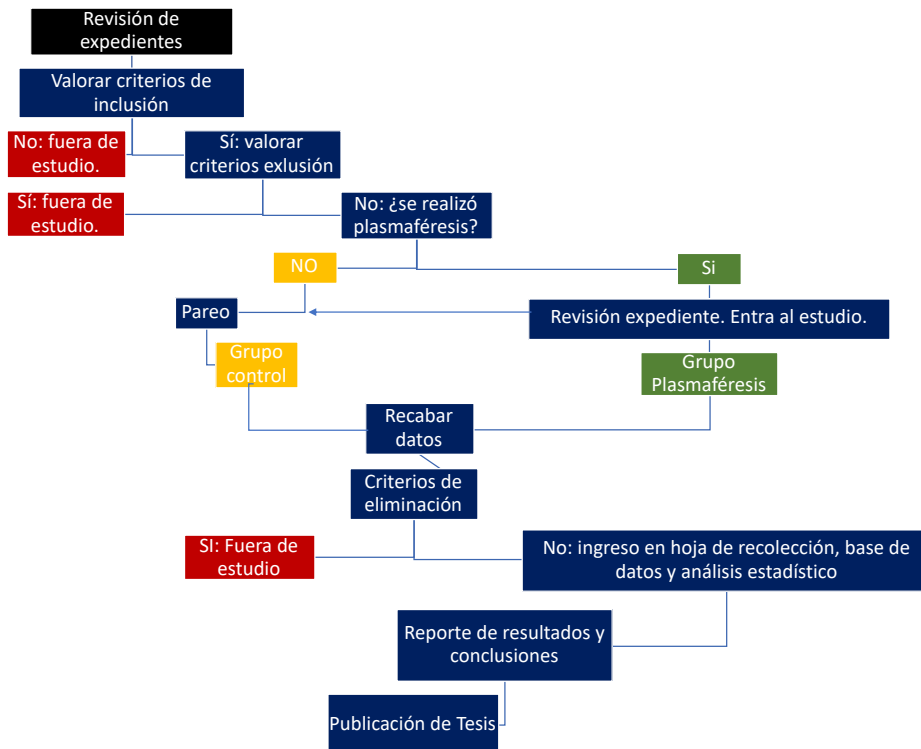
Dependientes:

- Mortalidad a 30 días.
- Días de requerimiento de ventilación mecánica.
- Días de requerimiento de vasopresores.
- Lesión renal aguda.
- Eventos trombóticos.
- Proteína C reactiva (PCR).
- Linfocitos.
- Deshidrogenasa láctica (DHL).
- Ferritina.
- Dímero D.
- Fibrinógeno.
- Razón neutrófilos/linfocitos (R N/L).
- Escala pronóstica SOFA (Sequential Organ Failure Assessment).

Procedimiento

- Se realizará una búsqueda en expedientes de pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos (UCI) reconvertida de la torre de Cardiología-Neumología en el Hospital General de México, durante el periodo agosto-septiembre 2020, que cumplan con criterios de inclusión y exclusión.
- Obtenidos los expedientes en el grupo de plasmaféresis, se seleccionará un grupo control pareado por edad y SOFA.
- Se recopilará datos de variables de estudio en hojas de recolección de datos específica para cada grupo, control y plasmaféresis (Anexo 2).
- Se registrarán valores basales, post-plasmaféresis, así como al término del seguimiento a 30 días.
- Los Datos serán integrados en una base de Excel para su posterior análisis.
- Se realizará análisis estadístico.

Flujograma con su descripción



Análisis estadístico

Las variables categóricas se mostrarán como frecuencias y proporciones y su análisis se realizará con chi cuadrado (χ^2). Las variables continuas serán analizadas con la Z de Kolmogorov-Smirnov para determinar su distribución. Aquellas con distribución normal serán presentadas con media y desviación estándar, realizando su análisis con prueba t pareada, mientras que aquellas con distribución anormal serán presentadas con mediana y rango intercuartil con análisis mediante prueba de U de Mann Whitney. Las variables que se tomaron en varias ocasiones serán analizadas con análisis de muestras repetitivas para distribución normal o Kruskal-Wallis para variables de distribución anormal.

Aspectos éticos y de bioseguridad

Se solicitará la autorización por el Comité de investigación de estudios retrospectivos del Hospital General de México. El protocolo está apegado a las normas éticas, la declaración de Helsinki (enmienda de 1989) y con los códigos y normas internacionales vigentes. De acuerdo con el reglamento de la ley general de salud en materia de investigación en salud, es un tipo de investigación sin riesgos, dado que el soporte de este es documental y de índole retrolectiva. No requiere de carta de consentimiento informado, por su naturaleza retrolectiva documental. Se guardará la confidencialidad de la información al identificar a los pacientes por expediente clínico único (ECU) e iniciales del nombre y apellidos.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DE POBLACIÓN

Se identificaron 155 expedientes de pacientes que fueron ingresados en la unidad de cuidados intensivos reconvertida de la torre de Cardiología-Neumología con diagnóstico de COVID-19 crítica, durante el periodo de julio-diciembre 2020. De estos expedientes, 13 recibieron plasmaféresis, excluyendo 3, por presentar enfermedad renal crónica KDIGO G5 (2) y lupus eritematoso sistémico (1). Acorde a la muestra obtenida en el grupo de plasmaféresis (10), se obtuvo un grupo control con 10 expedientes de pacientes pareados por edad y SOFA a su ingreso. Los 132 expedientes restantes se eliminaron del estudio.

DEMOGRÁFICOS

De los 20 expedientes de pacientes seleccionados, la media de edad fue de 59.3 ± 12.24 años (57.6 ± 13.6 para grupo plasmaféresis vs 61 ± 11.16 grupo control) [Tabla 1]. En cuanto a género, existió diferencia estadísticamente significativa en los grupos, con predominio de mujeres en el grupo control (0% vs 60%, $p=0.01$) [Tabla 1 y Grafico 1].

COMORBILIDADES

Se estudió la presencia de diversas comorbilidades, tales como diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad, asma y tabaquismo. 50% de los pacientes del grupo de plasmaféresis contaban con diagnóstico de hipertensión arterial, mientras 40% del grupo control presentaba dicha comorbilidad; 40% de los pacientes de plasmaféresis padecían diabetes, mientras que solo 20% del grupo control la presentó; en cuanto a la obesidad, 40% del grupo plasmaféresis la presentaron, mientras 50% del grupo control la presentaron. Tanto en el grupo de plasmaféresis como en el grupo control, 10% de los pacientes contaban con antecedente de asma y 40% del grupo de plasmaféresis presentó antecedente de tabaquismo positivo en comparación con 10% del grupo control. Si bien el grupo de plasmaféresis contó con una mayor tendencia en cifras absolutas y relativas para diabetes y tabaquismo no se presentó diferencia significancia estadística para ninguna comorbilidad [Tabla1].

COMPLICACIONES AL INGRESO

Se realizó una comparación de las complicaciones presentes al ingreso a UCI de la población estudiada. 60% del grupo plasmaféresis cursó con lesión renal aguda en comparación a 40% en el grupo control. En el grupo plasmaféresis se encontró rabdomiólisis en el 30%, complicaciones cardiopulmonares (derrame pleural unilateral) en el 20%, complicaciones hepáticas (falla hepática aguda) en 10% y complicaciones neurológicas (síndrome confusional agudo) en 10% mientras que en los pacientes del grupo control no se presentaron dichas complicaciones. A pesar de observar una mayor tendencia para complicaciones al ingreso en el grupo plasmaféresis en comparación con el grupo control, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa [Tabla 1].

En ningún paciente se evidenció evento trombótico mayor a su ingreso. Todos los pacientes presentaron requerimiento de vasopresor y Ventilación Mecánica a su ingreso a UCI.

BIOQUÍMICOS

Respecto de los bioquímicos valorados y explorados en los expedientes [Tabla 1], tanto PCR como linfocitos, DHL, fibrinógeno, razón N/L y PaO₂/FiO₂ presentaron distribución normal, realizando su análisis estadístico con T de student encontrando significancia estadística únicamente para DHL (p 0.007). Dicha variable presentó un valor atípico (“outlier” en ingles) en el grupo control con cifra mayor a 1000 U/L, por lo que se excluyó del análisis, persistiendo la diferencia significativa entre ambos grupos. Tanto ferritina, dímero D y procalcitonina mostraron distribuciones no normales, por lo que se hizo una transformación logarítmica (Log₁₀) de dichas variables para realizar un análisis estadístico con T de student. Los valores de ferritina para el grupo plasmaféresis fueron de 1434.7 ± 1318.66 ng/mL en comparación con 2687.56 ± 2784.71 ng/mL para el grupo control, con diferencia estadística significativa (p 0.04). Dímero D y procalcitonina no presentaron diferencia significativa.

SOFA

Se realizó una transformación del puntaje SOFA acorde a su porcentaje de mortalidad inicial correlacionado con recodificación a 7 grupos [tabla 2]. Posteriormente se realizó un análisis con U de Mann-Whitney sin encontrar diferencia estadística significativa entre ambos grupos (p 1.0) con el 80% de los pacientes con un porcentaje de mortalidad inicial entre 33-50% [Gráficos 2 y 3].

PaO₂/FiO₂

Se realizó una transformación del puntaje PaO₂/FiO₂ acorde a su gravedad con recodificación a 3 grupos: leve: >200-300 (27% mortalidad), moderado >100-200 (32% mortalidad), grave \leq 100 (45% mortalidad). Posteriormente se realizó un análisis con U de Mann-Whitney sin encontrar diferencia estadística significativa entre ambos grupos (p 0.4) con el 90% de los pacientes en un estadio de gravedad inicial moderado-grave [Gráfico 4].

Tabla 1. Tabla de caracterización de la población de estudio.

VARIABLE	PLASMAFÉRESIS	CONTROL	P
	N=10	N=10	
	Continuas: $\bar{X} \pm DS$ Categorías: Frecuencia (%)	Continuas: $\bar{X} \pm DS$ Categorías: Frecuencia (%)	
Demográficos			
Edad (años)	57.6 ± 13.6	61 ± 11.16	0.27*
Género (Masculino)	10 (100%)	4 (40%)	0.01 ⁺
Comorbilidades			
Hipertensión Arterial	5 (50%)	4 (40%)	1.00 ⁺
Diabetes Mellitus	4 (40%)	2 (20%)	0.62 ⁺
Obesidad	4 (40%)	5 (50%)	1.00 ⁺
IMC (kg/m ²)	29.85 ± 3.75	30.37 ± 3.14	0.37*
Asma	1 (10%)	1 (10%)	1.00 ⁺
Tabaquismo	4 (40%)	1 (10%)	0.30 ⁺
Complicaciones al ingreso			
Lesión Renal Aguda	6 (60%)	4 (40%)	0.65 ⁺
Rabdomiólisis	3 (30%)	0 (0%)	0.21 ⁺
Cardiopulmonares	2 (20%)	0 (0%)	0.47 ⁺
Hepáticas	1 (10%)	0 (0%)	1.00 ⁺
Neurológicas	1 (10%)	0 (0%)	1.00 ⁺
Bioquímicos			
PCR (mg/L)	269.60 ± 139.40	184.83 ± 146.54	0.10*
Linfocitos (X*10e3/uL)	0.58 ± 0.26	0.62 ± 0.24	0.36*
DHL (U/L)	385 ± 106.56	533.44 ± 131.17	0.007*
Ferritina (ng/mL)	1434.7 ± 1318.66	2687.56 ± 2784.71	0.04*
DD (µg/L)	6827.6 ± 12642.26	2513.5 ± 2063.86	0.14*
Fibrinógeno (mg/dL)	774.10 ± 223.73	742.80 ± 217.95	0.37*
Razón N/L (X*10e3/uL)	24.41 ± 13.39	20.51 ± 10.86	0.24*
PaO2/FiO2	100.67 ± 38.33	111.77 ± 45.36	0.28*
Procalcitonina (ng/mL)	1.04 ± 1.15	1.5 ± 2.07	0.43*

*T student; ⁺Chi2.

Grafico 1. Distribución por Género en grupos control y plasmaféresis.

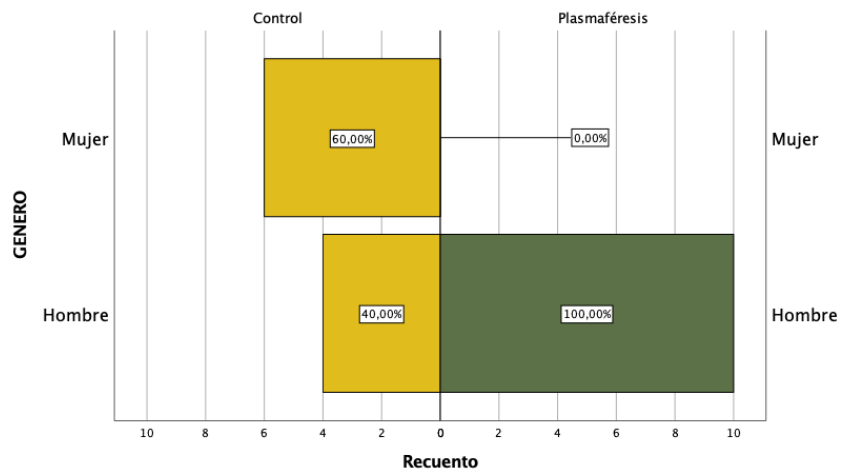


Tabla 2. Recodificación SOFA

SOFA SCORE	GRUPO	MORTALIDAD SCORE INICIAL
0-1	1	0.0%
2-3	2	6.4%
4-5	3	20.2%
6-7	4	21.5%
8-9	5	33.3%
10-11	6	50.0%
≥12	7	95.2%

Gráfico 2. U de Mann-Whitney SOFA. por grupo

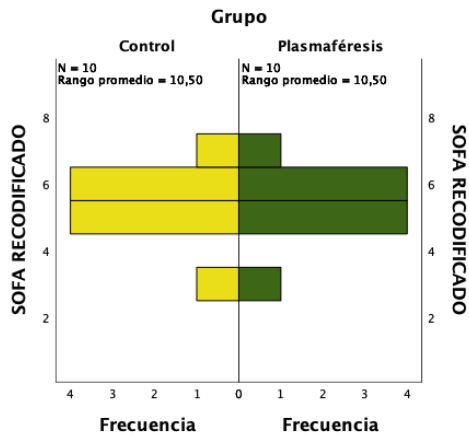
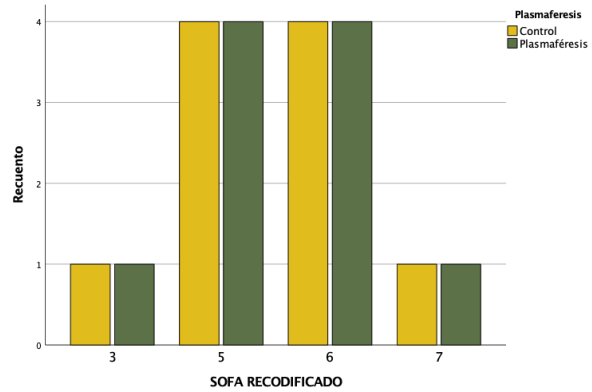
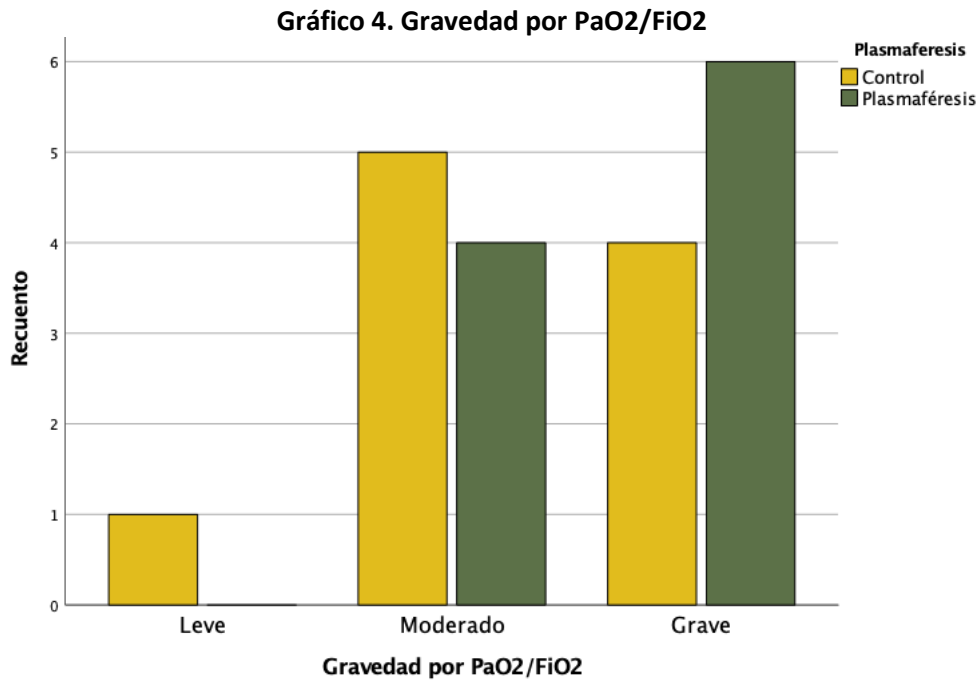


Gráfico 3. Frecuencia SOFA recodificado





MORTALIDAD

La mortalidad a 30 días en el grupo plasmaféresis fue de 80% comparado con 60% en el grupo control ($p=0.54$) (Ver Gráfico 5 y 6).

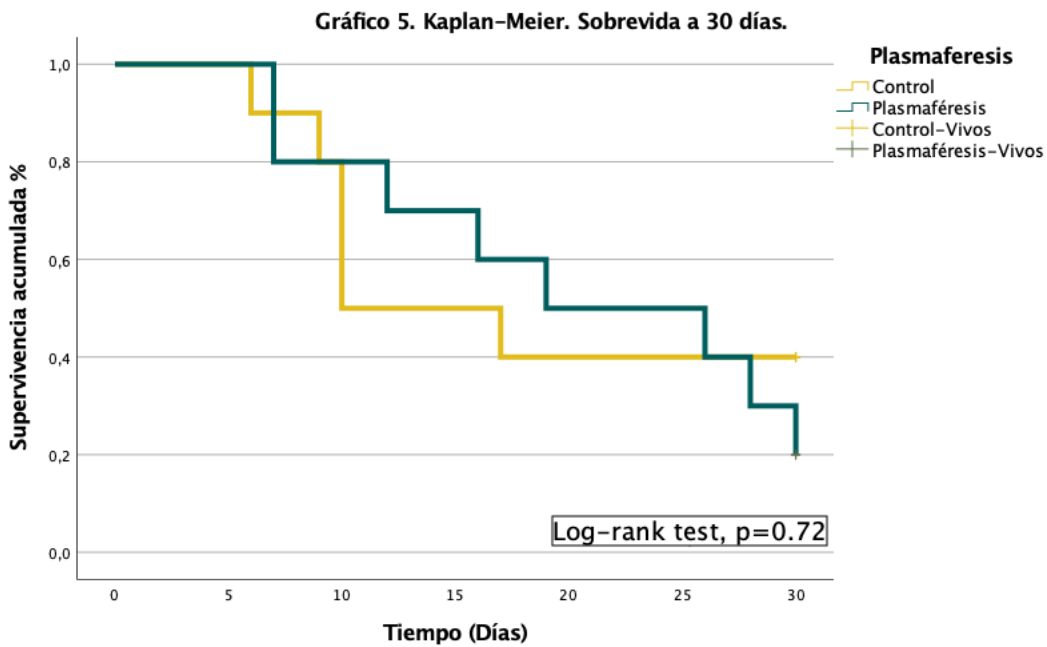
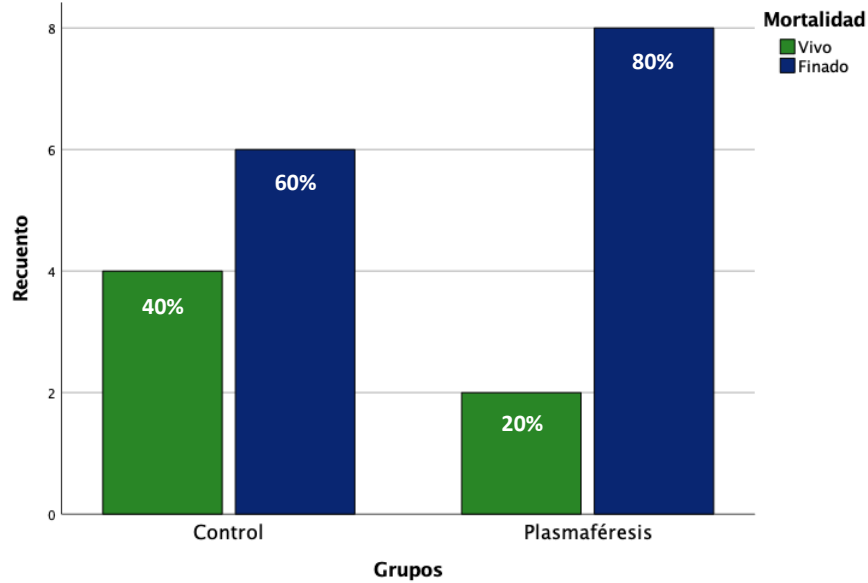


Gráfico 6. Porcentajes de Mortalidad

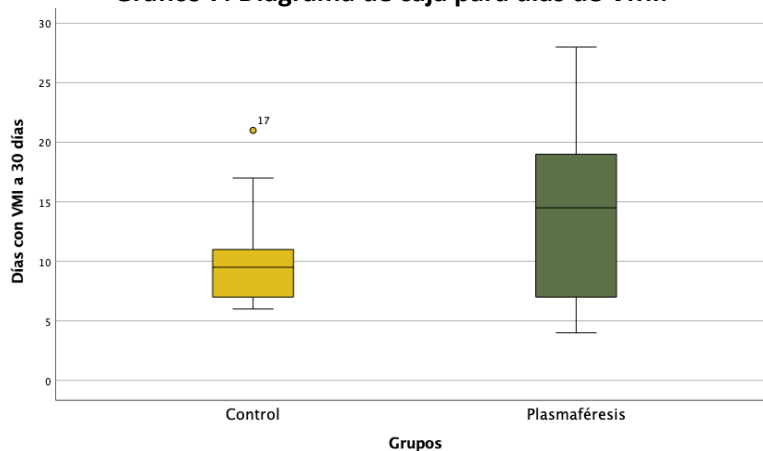


VARIABLES CLÍNICAS

Días con requerimiento de ventilación mecánica.

Con respecto a las variables clínicas se realizó análisis de distribución encontrando para días de ventilación mecánica ausencia de normalidad, por lo que se calculó U de Mann-Whitney, observando en el grupo plasmaféresis una media de 14.5 ± 7.5 días con requerimiento de VMI en comparación con 10.6 ± 4.8 días en el grupo control ($p=0.28$) (ver Gráfico 7). Un paciente en el grupo de plasmaféresis requirió re-intubación ($p=1.0$)

Gráfico 7. Diagrama de caja para días de VMI.

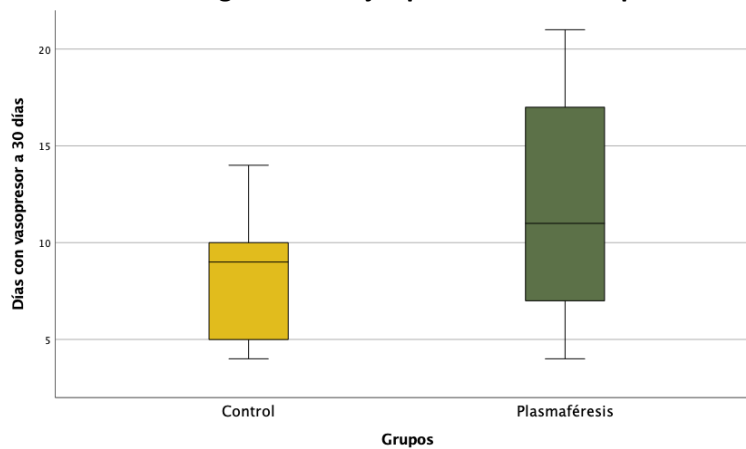


Días con requerimiento de vasopresor.

En cuanto a días de vasopresor se encontró una distribución de datos con normalidad, por lo que se realizó análisis con prueba T student, observando en el grupo plasmaféresis una media de $11.8 \pm$

5.67 días con requerimiento de vasopresor en comparación con 8.3 ± 3.05 días en el grupo control ($p=0.10$) (ver Gráfico 8).

Gráfico 8. Diagrama de cajas para días de Vasopresor.



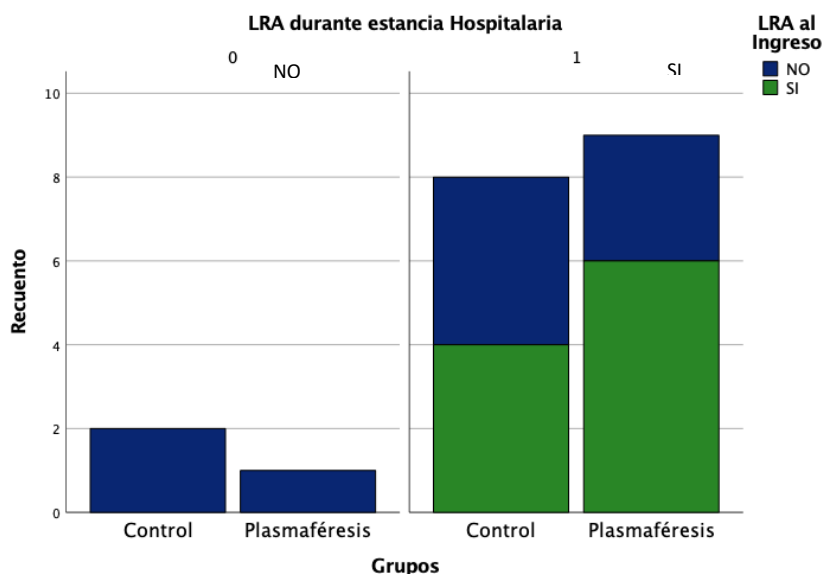
Eventos de trombosis Mayor

Durante su Hospitalización, en ningún expediente de los pacientes incluidos se reportó evento alguno de trombosis mayor.

Lesión Renal Aguda.

A su ingreso 10 pacientes presentaron lesión renal aguda (LRA), 6 en el grupo plasmaféresis y 4 en el grupo control (ver Tabla 1). De los 10 expedientes de pacientes que ingresaron sin LRA, 4 en el grupo plasmaféresis y 6 en el grupo control, durante su estancia hospitalaria, se observó el desarrollo de LRA en 3 pacientes del grupo plasmaféresis y 4 del grupo control (ver gráfico 9), sin llegar a observar diferencia estadísticamente significativa ($p=0.67$).

Gráfico 9. Frecuencia de LRA al ingreso y a 30 días



VARIABLES BIOQUÍMICAS

Las variables bioquímicas se describen en la tabla 2.

A 5 y 7 días post-plasmaféresis se encontró diferencia estadísticamente significativa con disminución de valores en el caso de PCR ($p=0.034$), dímero D ($p=0.038$), fibrinógeno ($p=0.007$), DHL ($p=0.076$) y ferritina ($p<0.001$) e incremento en PaO₂/FiO₂ ($p=0.023$) en el grupo plasmaféresis.

Tabla 2. Variables bioquímicas entre valores basales, a 5 y 7 días.

VARIABLE	Basales (día 0)		Día 5		Día 7		p
	Continuas: $\bar{X} \pm DS$		Continuas: $\bar{X} \pm DS$		Continuas: $\bar{X} \pm DS$		
Bioquímicos	Plex	C	Plex	C	Plex	C	
PCR (mg/L)	269.60 ± 139.40	184.83 ± 146.54	61.76 ± 70.22	102.88 ± 47.39	140.49 ± 116.24	165.53 ± 136.35	$p=0.034^{**}$
Linfocitos ($\times 10^3/uL$)	0.58 ± 0.26	0.62 ± 0.24	0.77 ± 0.41	0.68 ± 0.45	0.85 ± 0.40	0.79 ± 0.84	$p=0.49^{**}$
DHL (U/L)	385 ± 106.56	533.44 ± 131.17	239.00 ± 54.50	397.90 ± 174.25	205.50 ± 58.81	341.88 ± 113.08	$p=0.076^*$
Ferritina (ng/mL)	1434.7 ± 1318.66	2687.56 ± 2784.71	229.50 ± 141.08	2954 ± 3262.61	534.12 ± 403.63	3946.48 ± 4417.61	$p<0.001^{**}$
DD (μg/L)	6827.6 ± 12642.26	2513.5 ± 2063.86	1327.90 ± 960.55	2390.10 ± 3235.30	1008.75 ± 541.82	1188.90 ± 928.56	$p=0.038^{**}$
Fibrinógeno (mg/dL)	774.10 ± 223.73	742.80 ± 217.95	229.8 ± 124.56	566.20 ± 123.24	325.12 ± 169.32	624.33 ± 257.19	$p=0.007^*$
Razón N/L ($\times 10^3/uL$)	24.41 ± 13.39	20.51 ± 10.86	31.90 ± 19.27	22.72 ±17.90	21.61 ± 14.87	32.09 ± 29.95	$p=0.53^{**}$
PaO ₂ /FiO ₂	100.67 ± 38.33	111.77 ± 45.36	154.75 ± 77.10	99.37 ± 36.27	128.96 ± 66.84	109.14 ± 18.17	$p=0.023^{**}$
Procalcitonina (ng/mL)	1.04 ±1.15	1.5 ± 2.07	1.3 ± 2.23	2.19 ± 4.12	0.77 ± 0.55	3.14 ± 5.12	$p=0.09^{**}$

Plex= plasmaféresis. C=Control; *Pruebas repetitivas; *Kruskal-Wallis;; *Se realizó transformación logarítmica; *Se observó diferencia estadísticamente significativa ($p=0.02$)entre día 5 y 7;

ANALISIS DE LOS DATOS

DISCUSION

La pandemia secundaria a infección por el coronavirus SARS-CoV-2 ha permanecido como una constante durante el último año, con un impacto económico y de salud ampliamente considerable a nivel mundial^(46,47). A pesar del desarrollo y actual contexto de aplicación de vacunas, el grupo de población vulnerable aun es muy significativo, sin mencionar que se desconoce una eficacia realmente objetiva fuera de estudios convencionales y la duración potencial de la inmunidad ofrecida por dicha estrategia. Por tanto, hoy en día, para casos confirmados con gravedad moderada o mayor persiste la carencia de una terapia definitiva para la COVID-19, siendo la estrategia actual de manejo a nivel mundial el uso de medidas de sostén, control de posibles sobreinfecciones y terapias en fase de investigación. Keith P, et al⁽⁸⁾, argumentaron sobre las múltiples posibilidades que la plasmaféresis ofrece a este respecto, al presentarse como una posibilidad para remover citocinas proinflamatorias, estabilizar la membrana endotelial y restaurar el estado hipercoagulable. Con un objetivo teorizado por todos los interesados a este respecto, se especula con la posibilidad de una inmunomodulación secundaria a estos objetivos, que a nuestro respecto abre una posibilidad para considerar la plasmaféresis como un adyuvante en fase temprana de pacientes con enfermedad crítica de COVID-19 para potencializar el efecto ya constatado en la disminución de la mortalidad con el uso de dexametasona a dosis bajas.

Al analizar nuestra población de estudio, se observó que la edad media de presentación fue de 59.3 ± 12.24 años sin diferencia estadística significativa entre ambos grupos y en concordancia con la edad promedio reportada en estudios epidemiológicos previos en China y Estados Unidos⁽⁶⁾. Respecto al género, la mayoría de las cohortes ya mencionadas previamente en cuanto a estudios observacionales, coinciden en un predominio de casos en el género masculino, en concordancia con la misma observación realizada en otros tipos de coronavirus. Nuestro estudio también presentó diferencias estadísticamente significativa en los grupos, con predominio de mujeres en el grupo control (0% vs 60%, $p=0.01$) lo cual podría ser un factor de sesgo en la interpretación de los resultados si bien hasta el momento no hay una clara asociación pronóstica reportada entre género y COVID-19. De lo poco reportado resaltan algunos desenlaces clínicos que sugieren mayor gravedad y fatalidad en hombres⁽⁴⁸⁾, lo cual no alteraría nuestra interpretación pues el grupo control con predominio del género femenino no constató mayor sobrevivencia.

Al considerar la morbi-mortalidad secundaria a COVID-19, ciertos factores de riesgo dentro de los antecedentes de los pacientes han sido asociados en los diversos estudios observacionales⁽⁴⁹⁾, entre los que destacan padecimientos crónico-degenerativos como diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, evento cerebrovascular, cardiopatías o neumopatías previas. En nuestro estudio las principales comorbilidades fueron hipertensión arterial, diabetes mellitus y obesidad, con mayor porcentaje relativo en el grupo plasmaféresis, pero sin diferencia significativa entre ambos grupos, lo que correlaciona con lo reportado en la literatura en cuanto al mayor riesgo que estos pacientes tienen para presentar un cuadro grave a crítico. Considerando al tabaquismo como un antecedente predisponente para neumopatías previas, también resulta interesante su alto porcentaje observado en nuestra población de estudio, como factor con correlación a peor pronóstico en estos pacientes.

En cuanto a las complicaciones al ingreso en nuestra población de estudio no se observó diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, si bien fue notorio una mayor frecuencia en el grupo plasmaféresis en términos absolutos y relativos, con la mayoría acorde a una lesión renal aguda en el contexto de un cuadro de choque séptico acorde a lo reportado en la literatura. Resultó llamativa la relativa frecuencia de rabdomiólisis en nuestros pacientes con exclusividad en el grupo plasmaféresis, sin ser una complicación asociada a la misma, así como tampoco a COVID-19, reportándose únicamente en el 0.2% de los casos^(5,50).

Respecto de las variables bioquímicas, al ingreso solo se constató diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupo para DHL y ferritina, lo que genera sesgo a la hora de valorar sus valores a 5 y 7 días donde se encontró diferencia estadísticamente significativa (DHL $p=0.076$ y ferritina $p<0.001$), pero con la misma tendencia que a su ingreso con valores mayores en el grupo control, sin poder inferir que esto se deba a un efecto secundario a la plasmaféresis. El resto de las variables no presentó significancia estadística al ingreso. Al revisar su evolución a 5 y 7 días post-plasmaféresis se encontró diferencia estadísticamente significativa en el caso de PCR ($p=0.034$), dímero D ($p=0.038$), fibrinógeno ($p=0.007$) y PaO₂/FiO₂ ($p=0.023$). Sin embargo, la falta de constatación en otros factores proinflamatorios (linfocitos, razón N/L, ferritina, DHL) no permite sugerir un efecto neto de modulación inflamatoria sugerido por la disminución en valores de PCR. Así mismo no fue posible constatar significancia estadística en la disminución de requerimiento de días de VMI y vasopresor, más allá de observar una mejoría significativa en el grupo plasmaféresis en cuanto a valores de PaO₂/FiO₂, lo que sugiere que aun al mejorar condiciones respiratorias en cuanto a oxigenación, el daño orgánico establecido no permitió una

rehabilitación de su función respiratoria global, encontrando incluso una media de días de requerimiento de VMI mayor en el grupo plasmaféresis vs control.

Es llamativo el efecto en disminución de factores protrombóticos (dímero D y fibrinógeno) y la ausencia de eventos trombóticos mayores en estos pacientes, atendiendo al beneficio extra otorgado por la plasmaféresis en cuanto a la posible reposición de una deficiencia adquirida en la enzima ADAMTS13, sin embargo contrasta con la ausencia de eventos trombóticos en el grupo control, lo que sugiere la posibilidad de una curva de aprendizaje al alza en el equipo médico en cuanto al manejo anticoagulante y antitrombótico en estos pacientes considerando que al momento del estudio habían transcurrido medio año desde el inicio de la pandemia o bien a una infraestimación y poca sospecha clínica de eventos trombóticos con poca tasa de detección y registro en los expedientes clínicos.

Finalmente, ninguno de nuestros hallazgos con significancia estadística, pudo extrapolarse a un efecto en mejoría de sobrevivencia al no encontrar diferencias estadísticamente significativa en tasas de mortalidad entre ambos grupos, observando porcentajes mayores a los reportados en la literatura (70% vs 39%⁽⁶⁾), sin poder confirmar los hallazgos encontrados en la literatura previa con disminución en mortalidad.^(34,37,38)

CONCLUSIONES

Este estudio se realizó con la intención de aportar evidencia en cuanto a la eficacia y seguridad de la plasmaféresis en casos de COVID-19 crítico, como terapia adyuvante bajo la teoría de un efecto inmunomodulador, si bien los resultados ya reportados y discutidos no permiten confirmar o postular una posible tendencia a dicho beneficio. Es de mencionar que este estudio pequeño realizado en un solo centro hospitalario, no está exento de limitaciones. La muestra tan pequeña no ofrece un poder estadístico adecuado. El desfase en el tiempo en cuanto al tratamiento de los pacientes en el grupo plasmaféresis y el grupo control es otro factor a tener en cuenta considerando la mayor experiencia en el equipo médico, si bien esto no se vio reflejado en una mejoría de mortalidad en el grupo control. Sin embargo, la consideración de la realización en un grupo de población con enfermedad crítica con daño orgánico ya establecido permite postular, ante el efecto en marcadores de trombosis y PaO₂/FiO₂, que en una población con enfermedad reciente y puntajes de alto riesgo para progresión a enfermedad grave/crítica pudiese lograrse el efecto de inmunomodulación deseado. Es por tanto meritorio la realización de un ensayo controlado aleatorizado, con mayor muestra, para poder confirmar o refutar nuestros desenlaces en cuanto al uso de plasmaféresis en COVID-19 crítico.

REFERENCIAS

1. Munster VJ, Koopmans M, van Doremalen N, van Riel D, de Wit E. A Novel Coronavirus Emerging in China — Key Questions for Impact Assessment. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;382(8):692–4. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMp2000929>
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;382(8):727–33. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
3. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* [Internet]. 2020;323(13):1239–42. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
4. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;383(23):2255–73. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMra2026131>
5. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;382(18):1708–20. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
6. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10239):1763–70. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31189-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31189-2)
7. World Health Organization. Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. WHO. [cited 2021 Jul 30]. Available from: <https://covid19.who.int/>
8. Keith P, Day M, Perkins L, Moyer L, Hewitt K, Wells A. A novel treatment approach to the novel coronavirus: An argument for the use of therapeutic plasma exchange for fulminant COVID-19. *Crit Care*. 2020;24(1):1–3.
9. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the “Cytokine Storm” in COVID-19. *J Infect* [Internet]. 2020;80(6):607–13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>
10. Balaghli S, Dabbaghi R, Eshghi P, Mousavi SA, Heshmati F, Mohammadi S. Potential of therapeutic plasmapheresis in treatment of COVID-19 patients: Immunopathogenesis and coagulopathy. *Transfus Apher Sci* [Internet]. 2020;59(6):102993. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.transci.2020.102993>

11. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood* [Internet]. 2014/05/29. 2014 Jul 10;124(2):188–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24876563>
12. Leung NHL, Chu DKW, Shiu EYC, Chan K-H, McDevitt JJ, Hau BJP, et al. Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks. *Nat Med*. 2020 May;26(5):676–80.
13. Cook TM, El-Boghdady K, McGuire B, McNarry AF, Patel A, Higgs A. Consensus guidelines for managing the airway in patients with COVID-19: Guidelines from the Difficult Airway Society, the Association of Anaesthetists the Intensive Care Society, the Faculty of Intensive Care Medicine and the Royal College of Anaesthetis. *Anaesthesia*. 2020 Jun;75(6):785–99.
14. Guérin C, Reignier J, Richard J-C, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013 Jun;368(23):2159–68.
15. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*. 2020 May;46(5):854–87.
16. Horby P, Lim WS, Emberson J, Mafham M, Bell J, Linsell L, et al. Effect of dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 – Preliminary report. *medRxiv* [Internet]. 2020 Jun; Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.22.20137273v1>
17. RECOVERY Collaborative G, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2021;384(8):693–704. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
18. Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med* [Internet]. 2021;384(16):1503–16. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028700>
19. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med* [Internet]. 2021;384(1):20–30. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030340>
20. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;383(24):2333–44. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028836>
21. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;383(19):1827–37. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015301>

22. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;383(19):1813–26. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>
23. Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS. Therapeutic Apheresis. In: Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS, editors. *Handbook of Dialysis*. 5th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health; 2015. p. 352–78.
24. Ward DM. Conventional apheresis therapies: A review. *J Clin Apher* [Internet]. 2011;26(5):230–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jca.20302>
25. Reeves HM, Winters JL. The mechanisms of action of plasma exchange. *Br J Haematol*. 2013;164(October):342–51.
26. Derksen RH, Schuurman HJ, Meyling FH, Struyvenberg A, Kater L. The efficacy of plasma exchange in the removal of plasma components. *J Lab Clin Med*. 1984 Sep;104(3):346–54.
27. Winters JL. Plasma exchange : concepts , mechanisms , and an overview of the American Society for Apheresis guidelines. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr*. 2012;2012:7–12.
28. Shemin D, Briggs D, Greenan M. Complications of Therapeutic Plasma Exchange : A Prospective Study of 1,727 Procedures. *J Clin Apher*. 2007;22(5):270–6.
29. Honore PM, Jacobs R, Hendrickx I, De Waele E, Van Gorp V, Spapen HD. ‘Biomarking’ infection during continuous renal replacement therapy: still relevant? *Crit Care* [Internet]. 2015;19(1):232. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0948-z>
30. Honore PM, Barreto Gutierrez L, Kugener L, Redant S, Attou R, Gallerani A, et al. Plasma exchange in critically ill COVID-19 patients improved inflammation, microcirculatory clot formation, and hypotension, thereby improving clinical outcomes: fact or fiction? *Crit care*. 2020 Sep;24(1):551.
31. Kamimura D. Interleukin-6 q Molecular Properties of IL-6. In: *The Curated Reference Collection in Neuroscience and Biobehavioral Psychology*. Elsevier Science Ltd.; 2017. p. 430–9.
32. Busund R, Koukline V, Utrobin U, Nedashkovsky E. Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: A prospective, randomised, controlled trial. *Intensive Care Med*. 2002;28(10):1434–9.
33. Rimmer E, Houston BL, Kumar A, Abou-Setta AM, Friesen C, Marshall JC, et al. The efficacy and safety of plasma exchange in patients with sepsis and septic shock: A systematic review

- and meta-analysis. *Crit Care*. 2014;18(1):1–8.
34. Connelly-Smith L, Dunbar NM. The 2019 guidelines from the American Society for Apheresis: what's new? *Curr Opin Hematol*. 2019 Nov;26(6):461–5.
 35. Hamishehkar H, Beigmohammadi MT, Abdollahi M, Mousavi S, Ziaie S, Sharifian RA, et al. Pro-inflammatory cytokine profile of critically ill septic patients following therapeutic plasma exchange. *Transfus Apher Sci* [Internet]. 2013;48(1):75–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transci.2012.07.011>
 36. Keith PD, Wells AH, Hodges J, Fast SH, Adams A, Scott LK. The therapeutic efficacy of adjunct therapeutic plasma exchange for septic shock with multiple organ failure: A single-center experience. *Crit Care*. 2020 Aug;24(1):518.
 37. Khamis F, Al-Zakwani I, Al Hashmi S, Al Dowaiqi S, Al Bahrani M, Pandak N, et al. Therapeutic plasma exchange in adults with severe COVID-19 infection. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2020;99:214–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.064>
 38. Kamran SM, Mirza Z-E-H, Naseem A, Liaqat J, Fazal I, Alamgir W, et al. Therapeutic plasma exchange for coronavirus disease-2019 triggered cytokine release syndrome; a retrospective propensity matched control study. *PLoS One*. 2021;16(1):e0244853.
 39. Zhang L, Zhai H, Ma S, Chen J, Gao Y. Efficacy of therapeutic plasma exchange in severe COVID-19 patients. *Br J Haematol*. 2020;190(4):e181–3.
 40. Morath C, Weigand MA, Zeier M, Speer C, Tiwari-Heckler S, Merle U. Plasma exchange in critically ill COVID-19 patients. *Crit Care*. 2020;24(1):1–4.
 41. Gluck WL, Callahan SP, Brevetta RA, Stenbit AE, Smith WM, Martin JC, et al. Efficacy of therapeutic plasma exchange in the treatment of penn class 3 and 4 cytokine release syndrome complicating COVID-19. *Respir Med*. 2020 Dec;175:106188.
 42. Adeli SH, Asghari A, Tabarraii R, Shajari R, Afshari S, Kalhor N, et al. Therapeutic plasma exchange as a rescue therapy in patients with coronavirus disease 2019: a case series. *Pol Arch Intern Med*. 2020 May;130(5):455–8.
 43. Faqih F, Alharthy A, Alodat M, Kutsogiannis DJ, Brindley PG, Karakitsos D. Therapeutic plasma exchange in adult critically ill patients with life-threatening SARS-CoV-2 disease: A pilot study. *J Crit Care*. 2020 Dec;60:328–33.
 44. Jaiswal V, Nasa P, Raouf M, Gupta M, Dewedar H, Mohammad H, et al. Therapeutic plasma exchange followed by convalescent plasma transfusion in critical COVID-19-An exploratory study. *Int J Infect Dis*. 2021 Jan;102:332–4.

45. Hazard D, Kaier K, Von Cube M, Grodd M, Bugiera L, Lambert J, et al. Joint analysis of duration of ventilation, length of intensive care, and mortality of COVID-19 patients: A multistate approach. *BMC Med Res Methodol.* 2020;20(1):1–9.
46. Nicola M, Alsafi Z, Sohrabi C, Kerwan A, Al-Jabir A, Iosifidis C, et al. The socio-economic implications of the coronavirus pandemic (COVID-19): A review. *Int J Surg.* 2020 Jun;78:185–93.
47. Autrán-Gómez AM, Favorito LA. The Social, Economic and Sanitary Impact of COVID-19 Pandemic. Vol. 46, *International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology.* 2020. p. 3–5.
48. Mukherjee S, Pahan K. Is COVID-19 Gender-sensitive? *J neuroimmune Pharmacol Off J Soc NeuroImmune Pharmacol.* 2021 Mar;16(1):38–47.
49. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet [Internet].* 2020;395(10223):507–13. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620302117>
50. Chedid NR, Udit S, Solhjoui Z, Patanwala MY, Sheridan AM, Barkoudah E. COVID-19 and Rhabdomyolysis. *J Gen Intern Med.* 2020 Oct;35(10):3087–90.

ANEXOS

- ANEXO 1. **Tabla de variables**

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Valores
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento hasta el momento actual.	Cuantitativa discreta	Años	número
Género	Fenotipo sexual	Cualitativa Nominal	Dicotómica	Masculino /Femenino
Plasmaféresis	Recambio plasmático terapéutico	Cualitativa Nominal	Dicotómica	Si/no
# sesiones de plasmaféresis	Número de sesiones de plasmaféresis que se le realizaron al paciente	Cuantitativa Discreta	sesiones	número
Mortalidad a 30 días	Registro de muerte o no a los 30 días de inicio de la terapia	Cualitativa Nominal	Dicotómica	Si/no
Días de requerimiento de ventilación mecánica	Días que el paciente requiere un ventilador mecánico.	Cuantitativa Discreta	# días	número
Días de requerimiento de vasopresores	Días que al paciente se le administró vasopresores	Cuantitativa Discreta	# días	número
Lesión renal Aguda.	Incremento de creatinina mayor o igual a 0.3 mg/dl	Cualitativa Nominal	Dicotómica	Si/no
Evento de trombosis	Evento de trombosis mayor (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, evento vascular cerebral) documentado por imagen	Cualitativa Nominal	Dicotómica	Si/no
Proteína C reactiva (PCR)	Marcador de inflamación directo, sintetizado en el hígado.	Cuantitativa Continua	mg/L	Número
Linfocitos	Célula hemática relacionada con mecanismo de defensa inmunitaria	Cuantitativa Continua	X*10e3/uL	Número
Deshidrogenasa Láctica (DHL)	Enzima localizada en membrana celular, relacionada con síntesis de ATP. Marcador inflamatorio indirecto	Cuantitativa Continua	U/L	Número
Ferritina	Principal proteína almacenadora, transportadora y liberadora de hierro. Marcador inflamatorio indirecto.	Cuantitativa Continua	ng/mL	Número

Dímero D	Producto de degradación de fibrina, relacionado como marcador indirecto de actividad procoagulante.	Cuantitativa Continua	µg/L	Número
Fibrinógeno	Proteína de síntesis hepática precursora de fibrina. Marcador indirecto de actividad procoagulante.	Cuantitativa Continua	mg/dL	Número
Razón Neutrófilo /Linfocito (R N/L)	Marcador de inflamación subclínica con valor pronóstico.	Cuantitativa Continua	X*10e3/uL	Número
Puntaje SOFA	Puntaje de predicción para mortalidad según el grado de disfunción orgánico.	Cuantitativa Discreta	Intervalos	0-24

- ANEXO 2. Hoja de recolección de datos grupo control y plasmaféresis,

Recolección de datos					
Datos generales					
INICIALES	<input style="width: 100%;" type="text"/>	ECU	<input style="width: 100%;" type="text"/>	Edad	<input style="width: 100%;" type="text"/>
PESO	<input style="width: 100%;" type="text"/>	Talla	<input style="width: 100%;" type="text"/>		
Ingreso	<input style="width: 100%;" type="text"/>	Ingreso UCI	<input style="width: 100%;" type="text"/>	Final seguimiento	<input style="width: 100%;" type="text"/>
Antecedentes					
Diagnósticos Actuales					
Inicio VMI	<input style="width: 100%;" type="text"/>	PA/FIO2	<input style="width: 100%;" type="text"/>	Inicio Dexa	<input style="width: 100%;" type="text"/>
PCR	<input style="width: 100%;" type="text"/>	linfocitos	<input style="width: 100%;" type="text"/>	Ferritina	<input style="width: 100%;" type="text"/>
Dimero D	<input style="width: 100%;" type="text"/>	Fibrinogeno	<input style="width: 100%;" type="text"/>	DHL	<input style="width: 100%;" type="text"/>
SOFA	<input style="width: 100%;" type="text"/>	Creatinina	<input style="width: 100%;" type="text"/>	Rel N/L	<input style="width: 100%;" type="text"/>

Fecha					
Desenlace	0	días	días	días	30 días
PCR					
Linfocitos					
Ferritina					
Dímero D					
Fibrinógeno					
DHL					
R N/L					
PaO2/FiO2					
SOFA					
Creatinina					
¿Vive?					
VMI	Marcar si requirió VMI en cada día				
1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	12
13	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	24
15	25	27	28	29	30
Vasopresor	Marcar si requirió vasopresor en cada día				
1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	12
13	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	24
15	25	27	28	29	30
Eventos trombóticos					
Lesión renal aguda					
SI			NO		

Recolección de datos

Datos generales

INICIALES ECU Edad
PESO Talla
Ingreso Ingreso UCI Final seguimiento

Antecedentes

Diagnósticos Actuales

INICIO VMI _____ PA/Flo2 _____ Inicio Dexa _____

Cateter

Localizacion _____ Tipo _____ Inicio Plasmaféresis _____

Pre Plasmaféresis

PCR linfocitos Ferritina
Dimero D Fibrinogeno DHL
R N/L

Plasmaféresis 1

hematocrito _____ Calcio I _____ Plaquetas _____

Plasma Rec _____
Reposicion _____ Vol albumina _____ Vol plasma _____

Complicaciones

Hipotensión	si	no
hipocalcemia	si	no
Arritmia	si	no

Otras, especifique

Plasmaféresis 2					
hematocrito	<input type="text"/>	Calcio I	<input type="text"/>	Plaquetas	<input type="text"/>
PCR	<input type="text"/>	linfocitos	<input type="text"/>	Ferritina	<input type="text"/>
Dimero D	<input type="text"/>	Fibrinogeno	<input type="text"/>	DHL	<input type="text"/>
Plasma Rec	<input type="text"/>	Vol albumina	<input type="text"/>	Vol plasma	<input type="text"/>
Hipotensión	<input type="text"/>		si	no	
hipocalcemia	<input type="text"/>		si	no	
Arritmia	<input type="text"/>		si	no	
Otras, especifique	<input type="text"/>				
Plasmaféresis 3					
hematocrito	<input type="text"/>	Calcio I	<input type="text"/>	Plaquetas	<input type="text"/>
PCR	<input type="text"/>	linfocitos	<input type="text"/>	Ferritina	<input type="text"/>
Dimero D	<input type="text"/>	Fibrinogeno	<input type="text"/>	DHL	<input type="text"/>
Plasma Rec	<input type="text"/>	Vol albumina	<input type="text"/>	Vol plasma	<input type="text"/>
Hipotensión	<input type="text"/>		si	no	
hipocalcemia	<input type="text"/>		si	no	
Arritmia	<input type="text"/>		si	no	
Otras, especifique	<input type="text"/>				
Plasmaféresis 4					
hematocrito	<input type="text"/>	Calcio I	<input type="text"/>	Plaquetas	<input type="text"/>
PCR	<input type="text"/>	linfocitos	<input type="text"/>	Ferritina	<input type="text"/>
Dimero D	<input type="text"/>	Fibrinogeno	<input type="text"/>	DHL	<input type="text"/>
Plasma Rec	<input type="text"/>	Vol albumina	<input type="text"/>	Vol plasma	<input type="text"/>
Hipotensión	<input type="text"/>		si	no	
hipocalcemia	<input type="text"/>		si	no	
Arritmia	<input type="text"/>		si	no	
Otras, especifique	<input type="text"/>				
Plasmaféresis 5					
hematocrito	<input type="text"/>	Calcio I	<input type="text"/>	Plaquetas	<input type="text"/>
PCR	<input type="text"/>	linfocitos	<input type="text"/>	Ferritina	<input type="text"/>
Dimero D	<input type="text"/>	Fibrinogeno	<input type="text"/>	DHL	<input type="text"/>
Plasma Rec	<input type="text"/>	Vol albumina	<input type="text"/>	Vol plasma	<input type="text"/>
Complicaciones	<input type="text"/>				
Hipotensión	<input type="text"/>		si	no	
hipocalcemia	<input type="text"/>		si	no	
Arritmia	<input type="text"/>		si	no	
Otras, especifique	<input type="text"/>				