



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
UNIDAD DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE INFECTOLOGIA "DR. DANIEL MÉNDEZ HERNÁNDEZ"
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

NUMERO DE REGISTRO R-2021-3502-121

DESENLACE CLINICO DE LOS PACIENTES CON LA COVID-19 QUE
RECIBIERON PLASMA DE PACIENTE CONVALECIENTE EN EL HOSPITAL
DE INFECTOLOGIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA DURANTE
LA PANDEMIA DEL 2020

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGIA

PRESENTA:
DR. CARLOS VALLEJO UGALDE

ASESOR DE TESIS:
DR. JORGE LUIS SANDOVAL RAMIREZ

CIUDAD DE MEXICO, 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobación

Comité Local de Investigación en Salud 3502,
 HOSPITAL CENTRAL Dr. SALZEDO GONZÁLEZ GARCÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

Registro CIEBIS 3502 09 902 801
 Registro TECNOMÉDICA COE/SE/SECRETARIA DE SALUD 2017 2017 191

México, D.F., 08 de noviembre de 2021

Dr. Jorge Luis Sandoval Ramírez

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **DESENLACE CLÍNICO DE LOS PACIENTES CON LA COVID-19 QUE RECIBIERON PLASMA DE PACIENTE CONVALESCIENTE EN EL HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA DURANTE LA PANDEMIA DEL 2020** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional
 R-2021-3502-121

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE,


 Dr. Guillermo Carreaga Reyes
 Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3502

Imprimir

IMSS
 SOLIDARIDAD Y SOSTENIBILIDAD SOCIAL

Índice

Carátula	1
Dictamen de aprobado y número de registro	2
Índice	3
Resumen	4
Marco teórico	9
Planteamiento del problema	19
Pregunta de investigación	20
Justificación.....	21
Objetivo	22
Hipótesis de trabajo	23
Material y métodos	24
Recursos, financiamiento y factibilidad	25
Aspectos éticos	26
Resultados	28
Discusión	32
Conclusiones	35
Cronograma de actividades	36
Bibliografía	37
Instrumento de recolección de datos	48

Resumen

Título

Desenlace clínico de los pacientes con la Covid-19 que recibieron plasma de paciente convaleciente en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional la Raza durante la pandemia del 2020

Antecedentes

El 31 de diciembre del 2019, la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan China, informó sobre un grupo de 27 casos de neumonía de etiología desconocida; todos con el antecedente en común de exposición a un mercado de mariscos. El 7 de enero del 2020, las autoridades Chinas identificaron como agente causante del brote un nuevo tipo de virus de la familia *Coronaviridae* que posteriormente se denominó SARS-CoV-2 y el 11 de marzo la Organización Mundial de la Salud declaró la pandemia. Desde el inicio de la epidemia a la fecha de este informe se han alcanzado casi los ciento treinta millones en todo el mundo. Las manifestaciones son variables siendo la sintomatología respiratoria el más afectado, aunque el daño a otros órganos también es posible, se manifiesta desde formas asintomáticas a graves de alta letalidad para la cual no existe un tratamiento efectivo.

Dado el contexto de pandemia y el incremento constante de casos a nivel mundial, se plantearon estrategias urgentes, factibles y eficaces para control, por lo que de manera compasiva se utilizaron distintos agentes terapéuticos incluidos antirretrovirales, macrólidos, antipalúdicos, anticoagulantes, inmuno-moduladores y se planteó el uso de plasma de paciente convaleciente tal como sucedió en epidemias previas causadas por agentes virales (sarampión, parotiditis, polio, influenza H1N1, fiebre hemorrágica, MERS y Ébola). La efectividad de ésta estrategia terapéutica se demostró en la epidemia de gripe española donde redujo la mortalidad en un 21%, posteriormente en el 2003 durante la epidemia de SARS-CoV-1 reduciendo la mortalidad y la estancia intrahospitalaria, y en el 2014 durante los brotes de Ébola en Africa sub-Sahariana.

El plasma de paciente convaleciente es considerado como aquel que fue recolectado de un paciente que sobrevivió a una enfermedad infecciosa y que ha

desarrollado anticuerpos. Es una forma de inmunización pasiva que permite la transferencia de anticuerpos neutralizantes específicos contra un patógeno y que reduce los eventos fisiopatológicos deletéreos en el paciente, ya que el pico máximo de viremia se alcanza antes del desarrollo de cantidades suficientes de anticuerpos. También se han sugerido otros mecanismos atribuibles al tratamiento de COVID-19 con plasma de paciente convaleciente, como la inmunomodulación mediante la fracción Fab responsable de algunas complicaciones como la trombosis mediada por anticuerpos antifosfolípido y la activación de la cascada del complemento. A su vez, mecanismos Fc sugieren que la saturación del receptor FcRn en las células dendríticas las inhibiría mejorando así las propiedades anti-inflamatorias, mientras que en los linfocitos B y T podría modular el equilibrio de citocinas y sobrevida de diferentes poblaciones de linfocitos T; también se sugiere podrían evitar la migración hacia el tejido pulmonar.

Los primeros reportes sobre el uso del plasma de paciente convaleciente COVID-19 fueron en su mayoría series de casos. Uno de los primeros reportes fue publicado por Shen y colaboradores, describieron los resultados aplicados a cinco pacientes críticos en un Hospital de Shenzhen, China. Los donantes debían encontrarse asintomáticos por al menos diez días, tener una prueba RT-PCR negativa y títulos de anticuerpos específicos contra SARS-CoV-2 de 1:1000 por técnica de ELISA, con títulos de anticuerpos neutralizantes mayor a 40 UI. Los receptores recibieron dos dosis de plasma convaleciente con un volumen de 200-250 cc cada uno: resultó en mejoría de los parámetros clínicos y laboratoriales, con resolución de síntomas entre 1 a 3 días, remisión de la linfopenia y remisión de las lesiones pulmonares, solamente uno no logró negativizar la PCR. Posterior a ésta serie, comenzaron a reportarse estudios en otras partes del mundo.

Por los antecedentes históricos, los fundamentos ya citados y la premura de la pandemia, el 24 de marzo la FDA (*Food and Drug Administration*, por sus siglas en inglés) publicó los lineamientos para el uso de plasma de paciente convaleciente y el 22 de abril la Comisión Federal para la Protección de Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) autorizó al Instituto Mexicano del Seguro Social el uso de plasma de pacientes convalecientes.

El objetivo del presente estudio es conocer el motivo de alta hospitalaria de los pacientes con COVID-19 grave atendidos en el Hospital de Infectología del Centro Medico Nacional la Raza que hayan recibido plasma de paciente convaleciente durante la pandemia del 2020.

Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo y observacional, que reportará el desenlace clínico, en función del motivo de alta hospitalaria registrado en el expediente clínico (curación, defunción, mejoría, no amerita tratamiento, traslado, voluntaria) de los pacientes con COVID-19 grave atendidos en el Hospital de Infectología del Centro Medico Nacional la Raza durante la pandemia del 2020 que hayan recibido plasma de paciente convaleciente.

Marco teórico

El 31 de diciembre del 2019, la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan (provincia de Hubei, China) informó sobre un grupo de 27 casos de neumonía, incluyendo siete casos graves, de etiología desconocida; con el antecedente en común de exposición a un mercado mayorista de mariscos, pescado y animales silvestres en la ciudad de Wuhan. El 7 de enero del 2020, las autoridades chinas identificaron como agente causante del brote un nuevo tipo de virus de la familia *Coronaviridae* que posteriormente se denominó SARS-CoV-2, cuya secuencia genética fue compartida por las autoridades Chinas el 12 de enero (1). El día 11 de marzo, la Organización Mundial de la Salud declaró la pandemia. Desde el inicio de la epidemia a la fecha de este informe se han alcanzado casi los seis millones y medio de casos notificados en todo el mundo y en México, casi cien mil casos (2).

Los coronavirus son una familia de virus que causan infección en los seres humanos y en una variedad de animales, incluyendo aves y mamíferos como camellos, gatos y murciélagos (3). Los coronavirus (CoV) están divididos en cuatro generos incluidos α -/ β -/ γ -/ δ -CoV (34). Los α - y β -CoV tienen capacidad de infectar mamíferos, mientras los γ - y δ - tienden a infectar aves. Previamente se identificaron seis CoVs con capacidad de infectar a humanos, entre los cuales se encuentran α -CoVs HCoV-229E y HCoV-NL63, así como algunos β -CoVs HCoV-HKU1 y HCoV-OC43, todos ellos de baja patogenicidad. Los otros dos β -CoVs identificados, SARS-CoV y MERS-CoV pueden producir infecciones de tracto respiratorio severas y potencialmente fatales (35). Los coronavirus que afectan al ser humano (HCoV) pueden producir cuadros clínicos que van desde el resfriado común con patrón estacional en invierno hasta otros más graves como los producidos por los virus del Síndrome Respiratorio Agudo Grave (por sus siglas en inglés, SARS) y del Síndrome Respiratorio de Oriente Próximo (MERS-CoV) (4). En concreto, el SARS-CoV-1 en 2003 ocasionó más de 8.000 casos en 27 países y una letalidad de 10% y desde entonces no se ha vuelto a detectar en humanos. Desde 2012 se han notificado más de 2.500 casos de MERS-CoV en 27 países (aunque la mayoría de los casos se han detectado en Arabia Saudita), con una letalidad de 34%.

El brote de la epidemia ocurrió en Wuhan desde el 12 de diciembre del 2019, posiblemente relacionada a un mercado de ultramarinos. Varios estudios han sugerido que el murciélago es un reservorio potencial, sin embargo no existe evidencia hasta ahora que apoye al origen del SARS-CoV-2 en el mercado (37). Los murciélagos son reservorio natural de una gran variedad de CoVs, incluidos los SARS-CoV-like y MERS-CoV-like (38). La secuencia genómica del SARS-CoV-2 es idéntica a la variante encontrada en los murciélagos CoV RaTG13 en un 96.2% y 79.5% al SARS-CoV. Basado en resultados de análisis de secuencia genómica, se sospecha que los murciélagos y el SARS-CoV-2 pueden compartir el mismo ancestro, aunque en el mercado no se comercializaban murciélagos (39). Por otra parte, el análisis de secuencias proteicas y el análisis filogenético demostró residuos similares en muchas especies, lo que provee más posibilidades de reservorios intermediarios, como las tortugas y el pangolín (40).

La transmisión del SARS-CoV-2 entre humanos ocurre principalmente entre miembros de la familia. De los primeros casos reportados, 31.3% de ellos viajaron a Wuhan y 72.3% eran familiares directos o indirectos de los contactos no-residentes de Wuhan. De acuerdo a la Comisión Nacional de Salud de China, la transmisión entre trabajadores de la salud ocurre en 3.8% a partir de pacientes COVID-19. De manera inicial se sospechó que el contacto o consumo de animales silvestres eran la vía principal de transmisión, sin embargo a la fecha no se ha demostrado (41).

El SARS-CoV-2 es un β -coronavirus envuelto, RNA sentido-positivo, que pertenece al subgénero *sarbecovirus*, subfamilia *Orthocoronavirinae*, tiene un diámetro de aproximadamente 60-140 nm, cuya forma puede ser esférica, elíptica o pleomórfica. El genoma viral tiene un genoma de 27.9 kb (28), con un número variable (seis a once) de marcos de lectura abiertos (ORF por sus siglas en inglés). Dos tercios del RNA viral se encuentran localizados en el primer marco abierto de lectura ORF1a/b que transcribe dos poliproteínas, pp1a y pp1ab, que codifican 16 proteínas no estructurales (NSP), mientras que el resto de los ORFs codifican proteínas accesorias y estructurales (42, 43). El resto del genoma viral codifica cuatro proteínas estructurales esenciales:

1. Espícula (proteína S) la cual se proyecta a través de la envoltura viral y forma las espículas de la corona, se encuentra glucosilada y es la encargada de mediar la unión con el receptor y la fusión con la célula huésped (30)
2. Proteína de membrana (proteína M) que posee dos extremos, un dominio N-terminal corto proyectado a la superficie de la envoltura y otro corto C-terminal largo e interno; importante en el ensamblaje viral (31)
3. Proteína de la nucleocápside (proteína N) asociada con el genoma de RNA para formar la nucleocápside, puede estar involucrada en la regulación de la síntesis del ARN e interactúa con la proteína M al momento de la replicación viral
4. Proteína de la envoltura (proteína E) con función de porina, formando canales iónicos e indispensable en el ensamblaje viral (32).

SARS-CoV-2 exhibe una similitud genómica y filogenética a SARS-CoV, particularmente en el gen de la glucoproteína S y en el dominio del receptor de unión (RBD por sus siglas en inglés), lo que indica capacidad de transmisión directa a humanos. Comparado con el SARS-CoV y el MERS-CoV ya conocidos, SARS-CoV-2 es más parecido a los CoVs del murciélago en términos de secuencia genómica completa. A nivel proteico, no existen sustituciones de amino-ácidos en las NSP7, NSP13, E, M o accesos p6 y 8b, excepto en las NSP2, NSP3, S y RBD (44). Es un virus susceptible a radiación ultravioleta y a la exposición a altas temperaturas, el uso de solventes lipídicos como etanol al 75%, cloro, ácido peroxiacético y cloroformo, sin embargo no es susceptible a clorhexidina (33).

El mecanismo de transmisión del SARS-CoV-2 es de persona a persona mediante las microgotas de Flügge que, al momento de ser expelidas al toser, estornudar o hablar, son inhaladas o depositadas en boca, conjuntivas oculares, así como mucosas (33). El SARS-CoV-2 utiliza a la enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE-2 por sus siglas en inglés), una proteína de membrana que se expresa en el pulmón, corazón, riñón e intestino, como receptor de entrada (45). La glucoproteína S incluye dos subunidades, S1 y S2 (46). La proteína S1 determina el tropismo celular mientras la S2 media la fusión de la membrana celular utilizando dos dominios tandem, HR1 y HR2 (47, 48). Tras la fusión de membranas, el RNA viral es liberado en el citoplasma (49) y transcribe las poliproteínas pp1a y pp1ab

que codifican las proteínas no estructurales y el complejo de replicación-transcripción (RTC) en vesículas de doble membrana (50). A partir de entonces y de manera continua, el RTC replica y sintetiza un conjunto de RNAs subgenómicos (51) los cuales a su vez codifican proteínas accesorias y estructurales. Mediante el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi, se ensamblan proteínas de la nucleocápside y glucoproteínas de envoltura, formando nuevas partículas virales que serán expuladas al fusionarse con la membrana (52). La unión de la glucoproteína S a la ECA, paso crítico para la entrada del virus, es 10 a 20 veces mayor que la del SARS-CoV, y esta afinidad es facilitada a su vez por las proteasas de serina transmembrana tipo 2 (TMPRSS2) (53) y la catepsina (54), por otra parte las proteínas que facilitan la invaginación y endocitosis aún no están caracterizadas.

La COVID-19 es una enfermedad respiratoria aguda emergente, la vía de transmisión es por gotas, secreciones respiratorias y contacto directo incluso con dosis infectiva baja (55); se han reportado aislamientos de SARS-CoV-2 en hisopados rectales lo que indica múltiples rutas de transmisión (56). La ECA está presente de manera abundante en el epitelio alveolar de los pulmones y en los enterocitos del intestino delgado (57) lo que explica algunas de las manifestaciones de la enfermedad. El periodo de incubación es de 1 a 14 días, con una media de 3 a 7 y es contagioso durante el periodo de latencia (58). Es altamente transmisible entre humanos, especialmente en ancianos y aquellos con algún estado comórbido. La mayoría de los síntomas son fiebre (88.7%), tos (67.8%), fatiga (38.1%), expectoración (33.4%), disnea (18.6%), odinofagia (13.9%) y cefalea (13.6%). Además pueden existir manifestaciones a nivel gastrointestinal incluidos diarrea (3.8%) y vómitos (5.0%) (62). La mayoría de los adultos presentan síntomas flu-like y pocos pacientes desarrollan síndrome de distrés respiratorio agudo, falla respiratoria, falla orgánica múltiple y muerte (60). Fiebre y tos fueron los síntomas dominantes mientras que los síntomas respiratorios altos y gastrointestinales son raros, lo que sugiere una diferencia en el tropismo viral comparado con SARS-CoV, MERS-CoV e influenza (63, 64). Son los pacientes ancianos y aquellos con alguna condición previa (hipertensión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes, enfermedad cardiovascular, entre otros) los que desarrollan síndrome de distrés

respiratorio agudo choque séptico, acidosis metabólica de difícil manejo, coagulopatía e incluso muerte (60).

El diagnóstico viral se realiza mediante los postulados de Koch clásicos y observando la morfología viral en la microscopía electrónica (61). El diagnóstico clínico de COVID-19 se realiza a través de la amplificación de material genético por técnica de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (rt-PCR) o la detección de antígeno viral por inmuno-cromatografía en muestras de hisopado nasal, faríngeo u otra muestra respiratoria (58). Los hallazgos de laboratorio en la mayoría de los pacientes incluyen linfopenia, eosinopenia, dímero-D elevado, urea y creatinina elevados, así como elevación de factores inflamatorios como interleucina 6 (IL-6), IL-10, factor de necrosis tumoral alfa (α -TNF). Se ha demostrado una correlación entre el estado de gravedad de los pacientes en la unidad de cuidados intensivos (UCI) con los niveles plasmáticos de IL-2, IL-7, IL-10, factor estimulante de colonias de granulocitos (GCSF por sus siglas en inglés), proteína quimioatrayente de monocitos tipo 1 (MCP-1), proteína inflamatoria macrofágica tipo 1 (MIP-1) y α -TNF (65).

Al momento de la elaboración de la presente investigación, el tratamiento para COVID-19 está enfocado al control de los síntomas y el soporte respiratorio. La terapia respiratoria con oxígeno constituye la piedra angular del tratamiento del paciente con hipoxia durante el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Identificar a los pacientes con criterios de severidad y que ameritan manejo con oxigenoterapia entre otras medidas de sostén es fundamental para mitigar la pandemia.

Fue así que Roca y colaboradores, en un estudio de cohorte en el que se incluyeron 191 pacientes con neumonía viral, proponen el índice ROX (IROX) como predictor de éxito con el uso de cánulas nasales de alto flujo (CNAF) a las 2, 6 y 12 horas de inicio de la terapia respiratoria. Este se calcula por la relación de saturación de oxígeno (SatO₂) medida por oximetría de pulso y la fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) sobre frecuencia respiratoria (FR). El mejor punto de corte para el índice ROX se estimó en 4,88, constituyendo un predictor de éxito, lo que significa que es poco probable que el paciente progrese a necesitar ventilación mecánica. En el modelo de riesgos proporcionales de Cox, un índice ROX mayor o igual a 4.88 medido

después de 12 horas de CNAF se asoció significativamente con un menor riesgo de requerir ventilación mecánica invasiva. La precisión de predicción del índice ROX aumentó con el tiempo (2, 6 y 12 horas). Los pacientes con SDRA establecido deben pasar rápidamente a la ventilación mecánica y ser tratados según las recomendaciones de manejo ventilatorio publicadas por diversos autores (86). Para fines de la presente investigación, será el IROX el parámetro de gravedad empleado en los pacientes.

El término “plasma de paciente convaleciente” hace alusión al plasma recuperado de individuos que han superado algún proceso de enfermedad con involucro de humoral y celular, y que han generado anticuerpos neutralizantes. La terapia de inmunización pasiva mediante la transfusión de plasma de paciente convaleciente podría prevenir las manifestaciones clínicas severas o bien, podría utilizarse en pacientes con manifestaciones variables de la enfermedad (5, 6). La terapia de inmunización pasiva ha sido utilizada por más de un siglo (7). El agente activo son los anticuerpos específicos contra el patógeno. La transfusión de plasma ha sido empleada de manera emergente en epidemias donde existe tiempo y recursos insuficientes para generar las preparaciones de inmunoglobulina hiperinmune. Existen ejemplos, ambos históricos y recientes, donde el plasma de paciente convaleciente fue utilizado de manera satisfactoria como profilaxis post-exposición (hepatitis, sarampión, polio, parotiditis, rabia) y/o como tratamiento de la enfermedad (influenza, fiebre hemorrágica Argentina, SARS-CoV, MERS-CoV, Ébola) impactando favorablemente en parámetros bioquímicos (carga viral, respuesta de citocinas) y desenlaces clínicos (mortalidad) (8-14). En Argentina, la terapia con plasma de paciente convaleciente se ha convertido en el standard-of-care para el manejo de la fiebre hemorrágica (74). Ya que la mayoría de los estudios realizados con plasma de paciente convaleciente para el manejo de SARS-CoV, MERS-CoV, influenza AH1N1 y Ébola, es necesario realizar estudios concluyentes que incluyan ensayos clínicos aleatorizados controlados (75, 76).

Estudios observacionales han demostrado de manera consistente que el empleo de plasma de paciente convaleciente para COVID-19 tiene un adecuado perfil de seguridad. Un análisis preliminar que incluyó 4330 pacientes no demostró diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad a siete días entre

pacientes que recibieron plasma de paciente convalescente con altos títulos de anticuerpos contra plasma con títulos bajos, aunque si demostró una disminución de 20% de mortalidad a siete días de la transfusión en el subgrupo de pacientes sin ventilación mecánica que recibieron plasma con altos títulos de anticuerpos (14% vs 11%, $p=0.03$). En el análisis post hoc, la mortalidad a siete días entre pacientes mayores de 80 años no intubados y que recibieron plasma de paciente convalescente dentro de las primeras 72 horas del diagnóstico fue de 6.3% en el grupo de plasma a títulos altos y de 11.3% en aquellos con bajos títulos ($p=0.0008$) (76). Un análisis similar efectuado por la Clínica Mayo, que incluyó 3082 participantes que recibieron una dosis de plasma convalescente, demostró una mortalidad a treinta días en el grupo de plasma a títulos bajos de 29.1% comparado con 24.7% en el grupo de títulos altos (77), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. Un análisis de subgrupo post hoc sugirió un beneficio en los pacientes que recibieron plasma con títulos altos de anticuerpos dentro de los primeros tres días del diagnóstico de COVID-19 (78, 79). Algunos estudios efectuados en China sugieren beneficio clínico incluida resolución radiográfica, reducción en la carga viral y mejoría en la sobrevida en pacientes hospitalizados sin requerimientos de ventilación mecánica (80, 81). En la ciudad de Nueva York, el análisis estadístico de un estudio observacional pareado por puntaje de propensión demostró que el uso de plasma de paciente convalescente disminuía significativamente la mortalidad de pacientes críticos sin ventilación mecánica, pero no así en pacientes intubados (82). El ensayo clínico controlado más grande fue realizado en la ciudad de Wuhan, se incluyeron 138 pacientes que recibieron plasma de paciente convaleciente y 1430 controles. Aunque los pacientes que recibieron la transfusión fueron más ancianos y tenían índices pronósticos adversos que los cwwew, la terapia trasfusional demostró descenso en la carga viral, concentración de proteína C reactiva, aclaramiento radiológico y disminución de la mortalidad (83), sin tener impacto alguno en los pacientes bajo ventilación mecánica invasiva o en terapia de oxigenación mediante membrana extracorpórea; el presente demostró tendencia a mayor eficiencia dentro de los primeros siete días de inicio de síntomas. Hasta agosto del 2020, la FDA a través del Programa de Acceso Extendido (EAP por sus siglas en inglés) había ya trasfundido 30,000 pacientes con plasma de

paciente convaleciente. Un análisis preliminar de 5,000 participantes no encontró eventos adversos significativos asociados a la transfusión. Posteriormente, analizando 20,000 participantes que habían sido trasfundidos con una o dos alícuotas de plasma de paciente convaleciente COVID-19 demostro una mortalidad global a siete días de 8.6%, fue mayor en la unidad de cuidados intensivos (10.5% contra 6.0%), pacientes bajo ventilación mecánica (12.1% contra 6.2%) y falla orgánica múltiple (14.0% contra 7.6%) comparado con aquellos que no recibieron plasma de paciente convaleciente. Por la premura, el estudio referido presenta sesgos al momento del análisis (terapias antivirales, uso concomitante de hidroxicloroquina, medicina tradicional China, anticoagulación, etc) por lo que los resultados deben tomarse con cautela. Además existe poca información sobre los títulos de anticuerpos neutralizantes y los mismos, fueron ampliamente variables (84).

Durante la aféresis, diversos componentes distintos a los anticuerpos neutralizantes (NABs) como citocinas anti-inflamatorias, factores de coagulación, anticuerpos naturales, defensinas, pentraxinas y otros productos proteicos no definidos son obtenidos de los donadores (87). En este sentido, se espera que la transfusión provea de efectos beneficiosos como la inmunomodulación de distintas respuestas durante la inflamación severa (88). Parte de la fisiopatología de COVID-19 incluye la “tormenta de citocinas” derivada de IL-1B, IL-2, IL-6, IL-17, IL-18, α -TNF y CCL2. Esta reacción inflamatoria es capaz de perpetuar el daño pulmonar lo que favorecería el proceso de fibrosis y disminución de la capacidad pulmonar (89, 90). Los donadores de plasma convaleciente deben recibir una evaluación previa completa de acuerdo a las regulaciones locales para donación de plasma. Actualmente, participantes entre 18 y 65 años so considerados candidatos a donación cuando no presenten síntomas respiratorios y cyenten con una prueba PCR negativa para SARS-CoV-2 tras 14 días de recuperación. Estas pruebas deben de ser repetidas a las 48 horas y al momento de la donación (91). Se recomienda aferesis como el procedimiento para obtener el plasma. La misma se realiza bajo una centrifugación continua de la sangre del donador lo que permite una recolección selectiva del plasm.a La eficiencia de la técnica es de 400 a 800 ml por una sola donación por aféresis. Este plasma puede ser almacenado en unidades de 200 a

250 ml, congelado dentro de las primeras 24 horas de recolección (92). Los mecanismos de acción propuestos abarcan diferentes vías de la enfermedad e incluyen efectos antivirales e inmunomoduladoras siendo las últimas, subclasificadas como mecanismos F(ab)₂ dependientes, F(c) dependientes, dependientes de células T, de células B, de otras células inmunes y de complemento.

Los anticuerpos neutralizantes (Nabs) son cruciales para el aclaramiento viral y han sido considerados esenciales para la protección contra enfermedades virales. La inmunidad pasiva que confiere la transfusión de plasma convaleciente podría limitar la infección. La eficacia es directamente proporcional a la concentración de Nabs en el plasma recuperado de los donadores (93). Durante la pandemia de SARS-CoV y MERS-CoV, se descubrió que los Nabs se unen a la proteína receptora de unión-spike1 (S1-RBD) en el dominio N-terminal y en la S2, inhibiendo la entrada y limitando la amplificación viral (94). Tian y colaboradores demostraron mediante la técnica de ELISA y la interferometría de unión, el anticuerpo específico contra SARS-CoV-2, CR3022, el cual se une al RBD, sin afinidad competitiva alguna para el receptor de la ACE-2. El RBD del SARS-CoV-2 difiere del RBD del SARS-CoV en los residuos de la porción C-terminal; esta diferencia influye en la reactividad cruzada de los Nabs. (95). Se realizó un ensayo para medir la concentración específica de NAbs en el plasma de los pacientes con COVID-19, el cual demostró variabilidad en los títulos de hasta 30% entre los enfermos. Estas variaciones están asociadas con la edad, recuento linfocitario y niveles de proteína C-reactiva sérica, lo que sugiere que existen otros componentes del plasma que contribuyen a la recuperación (96). Además de los NAbs, en plasma existen otros anticuerpos protectores como la inmunoglobulina G (IgG) y la inmunoglobulina M (IgM). Son anticuerpos no-NAbs que se unen al virus, pero no afectan su capacidad de replicación pero que podrían contribuir a la profilaxis y/o recuperación (92), tampoco interfieren con su capacidad de replicación *in vitro*, podrían contribuir a la profilaxis y favorecer la recuperación temprana (15, 16). La infección por SARS-CoV-2 induce la producción de anticuerpos IgG contra la nucleoproteína N, la cual puede ser detectada desde el día 4 de la infección con seroconversión al día 14 (97). Shen y colaboradores demostraron que el plasma de pacientes con COVID-19 puede

contener títulos de anticuerpos específicos entre 1.800 y 16.200 UI/mL y de NAbs entre 80 a 480 UI/mL (98). También pudo demostrar que después de la transfusión, los títulos de IgG e IgM en los receptores se incrementan en una manera tiempo-dependiente, mientras que los títulos de NAbs se mantienen bajos los primeros 10 días de la enfermedad con un pico a los 10-15 días tras inicio de síntomas (98). Respecto a ésta pandemia, existen reportes del uso de plasma de paciente convaleciente para tratar COVID-19 en China (21, 22). En un estudio piloto de 10 pacientes con COVID-19 grave, los investigadores recolectaron el plasma de paciente convaleciente con títulos de anticuerpos neutralizantes mayores a 1:640, sin reportar efectos adversos severos en todos los receptores. Los 10 pacientes presentaron mejoría de los síntomas (fiebre, tos, disnea, dolor torácico) dentro de 1 a 3 días posteriores a la transfusión, también demostraron mejoría radiológica en lesiones pulmonares y en 7 pacientes, se asoció con carga viral indetectable temporal (23). Una serie de casos de 5 pacientes críticos en China reportó mejoría clínica posterior a la transfusión de plasma de paciente convaleciente con títulos de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 >1:1000, resultando en liberación de la ventilación mecánica, reducción de carga viral, mejoría de la oxigenación y estabilidad clínica (22).

Históricamente la administración de inmunoglobulina endovenosa (IVIg por sus siglas en inglés) ha sido una de las intervenciones del paciente crítico con enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias. Las preparaciones de IVIg incluyen anticuerpos anti-idiotipo que bloquean la autoreactividad de los receptores de anticuerpos (20, 99). Esta reacción es crítica para controlar los autoanticuerpos del paciente con enfermedades autoinmunes. En este tenor, el estudio de Zhang y colaboradores demostró que los pacientes con COVID-19 críticamente enfermos exhibían positividad cruzada para anticuerpos IgA anti-cardiolipina así como anticuerpos IgG e IgA anti- β 2-glicoproteína (100). Estos descubrimientos sugirieron que el plasma convaleciente podría neutralizar este tipo de autoanticuerpos reduciendo la probabilidad de sufrir eventos trombóticos, particularmente en pacientes críticos. En la misma línea, existe el reporte de un paciente con síndrome de Sjögren y COVID-19 que presentó evolución favorable tras la transfusión lo que

sugirió ser una estrategia segura y efectiva en pacientes con patologías autoinmunes (101).

El receptor de la región Fc de los anticuerpos (FcRn) es crítica para regular la vida media de la IgG. Este receptor actúa previniendo la degradación y el aclaramiento de la IgG mediante un proceso de pinocitosis que permite al anticuerpo circular dentro de las células efectoras para su posterior expulsión al suero del paciente (106). Se ha demostrado que la saturación de este receptor por la IVIg podría ser el mecanismo principal de aclaramiento de los autoanticuerpos en condiciones autoinmunes acortando la vida media del mismo (107). De lo anterior, surgió la propuesta de que la saturación del FcRn podría proveer un mecanismo inmunomodulador adicional en los pacientes receptores de plasma de paciente convaleciente.

Además, algunos anticuerpos tienen la capacidad de inhibir la cascada del complemento (C3a y C5a), limitando la formación de complejos inmunes. Estudios con ratones deficientes de complemento a los que se les indujo infección por SARS CoV-2 demostraron mayor títulos virales, mayor secreción de citocinas inflamatorias y quimiocinas, así como mayor infiltrado celular en el parénquima pulmonar (102, 103). Estos resultados sugieren que la activación del complemento contribuye de manera significativa a la inflamación sistémica y la migración de neutrófilos a los pulmones, perpetuando el daño tisular (104). Algunos estudios demostraron que la transferencia de IgG mediante trasfusión de plasma de paciente convaleciente neutralizan citocinas como IL-1 β y TNF α (105).

El 24 de marzo del 2020, la FDA (Food and Drug Administration, por sus siglas en inglés) publicó los lineamientos para el uso de plasma de paciente convaleciente COVID-19 con fines de investigación y se unió al llamado internacional para la investigación sobre el uso del plasma de paciente convaleciente, una técnica bien establecida que se muestra prometedora en los primeros estudios con pacientes de COVID-19. De manera preliminar, los estudios orientaban a que el uso de plasma de paciente convaleciente de COVID-19 es seguro y podría tener el potencial de reducir la duración y la severidad de COVID-19. De acuerdo a la definición de los CDC, se define COVID-19 grave a todos los pacientes con saturación de oxígeno por oximetría de pulso igual o menor a 94% al

aire ambiente ($SpO_2 \leq 94\%$), incluye a los pacientes con oxígeno suplementario (24). El 22 de abril del 2020, la Comisión Federal para la Protección de Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) otorgó el dictamen que autoriza al Instituto Mexicano del Seguro Social el uso clínico de plasma de pacientes convalecientes (25).

En la presente investigación se busca reportar el desenlace clínico, en función del motivo de alta hospitalaria registrado en el expediente clínico (curación, defunción, mejoría, no amerita tratamiento, traslado, voluntaria) de los pacientes con COVID-19 grave atendidos en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional la Raza que recibieron plasma de paciente convaleciente COVID-19 durante la pandemia del 2020.

Planteamiento del problema

El 31 de diciembre del 2019, la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan (provincia de Hubei, China) informó sobre un grupo de 27 casos de neumonía, incluyendo siete casos graves, de etiología desconocida. El 11 de marzo del 2020 fue declarada la pandemia por el SARS-CoV-2, agente etiológico de COVID-19 que en su máxima expresión provoca el síndrome de distrés respiratorio agudo y la falla multiorgánica como consecuencia de la tormenta de citocinas, ambas entidades asociadas a alta morbilidad y mortalidad intrahospitalaria.

Ya que el desarrollo de una vacuna eficaz requiere de meses o años, se requiere de alternativas terapéuticas. La inmunización pasiva utilizando plasma de pacientes convalecientes para el tratamiento de casos graves de COVID-19 es una alternativa terapéutica. El plasma de los donadores convalecientes de COVID-19 contiene anticuerpos específicos IgG e IgM anti-SARS-CoV-2 que pueden neutralizar el virus.

Existe literatura internacional sobre el uso de plasma de paciente convaleciente COVID-19 en pacientes con enfermedad grave o potencialmente mortal que ofrecen resultados muy variables. Durante el principio de la pandemia, se utilizó el plasma de paciente convaleciente como parte de un protocolo de investigación nacional.

En el presente estudio se describe el desenlace clínico, en función del motivo de alta hospitalaria de los pacientes con COVID-19 grave atendidos en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional la Raza que recibieron plasma de paciente convaleciente COVID-19 durante la pandemia del 2020.

Pregunta de investigación

¿Cuál fue el motivo de egreso hospitalario registrado en el expediente clínico de los pacientes atendidos en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional la Raza que recibieron plasma de paciente convaleciente COVID-19 durante la pandemia del 2020?

Justificación

La COVID-19 es una enfermedad nueva y de alta letalidad que fue declarada una pandemia en marzo 2020. A pesar del esfuerzo internacional para encontrar un tratamiento y vacuna eficaces, tras seis meses de declararse la pandemia esto no ha sido posible. Al momento de ésta publicación, México se posiciona entre los primeros diez países con mayor número de defunciones al día; es crítico encontrar opciones terapéuticas.

A nivel global se está utilizando el plasma de paciente convaleciente COVID-19 para tratar enfermedad grave o potencialmente mortal, son estudios realizados en diferentes escenarios clínicos con muestras pequeñas y resultados muy variables.

En México la COFEPRIS otorgó al Instituto Mexicano del Seguro Social la autorización para el uso de plasma de paciente convalescente en pacientes con COVID-19 grave. El Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional la Raza es una de las sedes autorizadas para el uso de plasma de paciente convalescente. En este protocolo se busca reportar el desenlace clínico, en función del motivo de alta hospitalaria registrado en el expediente clínico (curación, defunción, mejoría, no amerita tratamiento, traslado, voluntaria) de los pacientes con COVID-19 grave atendidos en el Hospital de Infectología del Centro Medico Nacional la Raza durante la pandemia del 2020 que recibieron plasma de paciente convalescente.

Objetivo

Reportar el desenlace clínico, en función del motivo de alta hospitalaria registrado en el expediente clínico (curación, defunción, mejoría, no amerita tratamiento, traslado, voluntaria) de los pacientes con COVID-19 grave atendidos en el Hospital de Infectología del Centro Medico Nacional la Raza durante la pandemia del 2020 que recibieron plasma de paciente convalescente.

Hipótesis de trabajo

Hipótesis nula

Los pacientes con COVID-19 grave atendidos en el Hospital de Infectología del Centro Medico Nacional la Raza que recibieron plasma de paciente convalescente durante la pandemia del 2020 fueron egresados, en su mayoría por mejoría

Hipótesis alterna

Los pacientes con COVID-19 grave atendidos en el Hospital de Infectología del Centro Medico Nacional la Raza que recibieron plasma de paciente convalescente durante la pandemia del 2020 fueron egresados, en su mayoría por defunción

Material y métodos

1. Diseño del estudio

Según su finalidad: Descriptivo

Secuencia temporal: Retrospectivo

Control de la asignación de la variable: Observacional

2. Población de estudio

Universo:

Expedientes clínicos de los pacientes con COVID-19 grave atendidos en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional la Raza que recibieron plasma de paciente convaleciente durante la pandemia del 2020

3. Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Todos los expedientes clínicos de los pacientes con COVID-19 grave atendidos en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional la Raza que hayan recibido plasma de paciente convaleciente

Criterios de no inclusión

- Expedientes clínicos de los pacientes con COVID-19 grave atendidos en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional la Raza que no hayan recibido plasma de paciente convalescente

Criterios de eliminación

- Expedientes clínicos de los pacientes con COVID-19 grave atendidos en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional la Raza que se encuentren incompletos y que no permitan conocer el motivo de alta hospitalaria

Recursos, financiamiento y factibilidad

A. Recursos humanos

- a. Médicos involucrados con la atención del paciente con COVID-19 grave del Hospital de Infectología del CMN la Raza.

B. Recursos físicos y materiales

- a. Computadora.

C. Financiamiento

- a. La unidad cuenta con todos los recursos necesarios para la investigación sin requerir financiamiento externo

D. Factibilidad

- a. Es factible la realización del protocolo ya que el instituto cuenta con todos los recursos físicos y materiales necesarios, no se generará ningún costo extraordinario.

Aspectos éticos

Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo, observacional, por lo que:

- De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud representa un riesgo mínimo para la investigación.
- Los procedimientos se apegan a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y a la Declaración de Helsinki y sus enmiendas.
- Debido a que el nivel de riesgo de la investigación es mínimo, aunado a que la manera de recolección de la información será a través de la revisión del expediente clínico dentro del hospital, no se incluirá carta de consentimiento informado por escrito, previa autorización por el comité local de ética en investigación.
- Se incluirán todos los expedientes clínicos de los pacientes que hayan recibido plasma de paciente convalescente durante la pandemia del 2020.
- La confidencialidad de los participantes se salvaguarda en la base de datos otorgando un folio que estará conformado por un número consecutivo, seguido de las primeras tres letras del apellido paterno, posteriormente las primeras dos letras del nombre, finalizando con los dos últimos dígitos del año de nacimiento (ejemplo: participante Carlos Vallejo Ugalde, fecha de nacimiento 21/12/89: Folio conformado= 1VALCA89). Toda la información se encuentra bajo resguardo del investigador principal asegurando el resguardo y la confidencialidad tanto de los pacientes como de los datos.
- Al ser una enfermedad emergente, toda información obtenida en estudios de investigación aporta alto valor científico local, que puede aumentar el acervo de información a nivel internacional.
- Es un protocolo descriptivo, retrospectivo y observacional del desenlace clínico de los pacientes que recibieron plasma de paciente convalescente durante la pandemia del 2020, se busca reportar el desenlace clínico, en función del motivo de alta hospitalaria registrado en el expediente clínico de los pacientes con COVID-19 grave atendidos en el Hospital de Infectología del Centro Médico

Nacional la Raza que recibieron plasma de paciente convaleciente durante la pandemia del 2020.

- Por tratarse de un estudio descriptivo, retrospectivo, observacional y dado que la información será extraída del expediente clínico, no requiere firma de consentimiento informado únicamente la autorización por el comité local de investigación, la confidencialidad será salvaguardada mediante un folio conformado que no incluirá su nombre completo y toda información obtenida será buscando siempre el desarrollo de conocimiento.
- En la presente investigación no existe conflicto de intereses entre los investigadores y el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional La Raza, ni entre los investigadores y la Comisión Federal para la Protección de Riesgos Sanitarios.

Esta investigación ofrecerá como beneficios fortalecer el acervo cultural nacional e internacional sobre el plasma de paciente convalescente COVID-19.

Resultados

Del 1 de mayo del 2020 al 5 de enero del 2021, se incluyeron 42 expedientes clínicos de los pacientes con COVID-19 grave atendidos en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional la Raza que recibieron plasma de paciente convaleciente. De los expedientes consultados, el 62% fue de pacientes masculinos y el 38% restante de pacientes femeninos; la media de edad fue de 51 años con rango de 43 a 58 años. La media de días para recibir atención hospitalaria fue de cinco días con rangos de ocho a once mientras que la media de estancia intrahospitalaria fue de ocho días con rangos de hasta 17 días. De todos los participantes, 74% padecían diabetes tipo 2 y sobrepeso u obesidad; 71% padecían hipertensión arterial sistémica, 54% de los pacientes tenía el hábito tabáquico y solamente 14% padecían enfermedad renal crónica (Tabla 1).

Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes que recibieron plasma de paciente convaleciente

Variable	Valor
Sexo; n (%)	
Femenino	16 (38)
Masculino	26 (62)
Edad (años); mediana (IQR)	51 (43-58)
Días de estancia intrahospitalaria; mediana (IQR)	8 (13-17)
Días inicio de síntomas a ingreso hospitalario; mediana (IQR)	5 (8-11)
Diabetes tipo 2; n (%)	31 (74)
Sobrepeso u obesidad; n (%)	31 (74)
Hipertensión arterial sistémica; n (%)	30 (71)
Tabaquismo; n (%)	22 (54)
Enfermedad renal crónica; n (%)	6 (14)
Desenlace; n(%)	
Mejoría	20 (48%)
Defunción	22 (52%)

Los estudios de laboratorio al ingreso demostraron linfopenia en el 100% de los casos con rangos de 437 a 870 células/mm³ y mediana de 575 células/mm³, la mediana de glucosa fue de 161 mg/dL con rangos intercuartiles de 98 a 269 mg/dL y mediana de creatinina de 0,95 mg/dL con rangos intercuartiles de 0,8 mg/dL a 1,6 mg/dL. La mediana de albúmina sérica fue de 3,1 mg/dL y rangos intercuartiles de de 2,7 mg/dL a 3,4 mg/dL. La DHL mediana se mantuvo en 490 U/L y rangos Q1 de 296 U/L y Q2 760 U/L (Tabla 2).

Tabla 2. Resultados de laboratorio basal de de los pacientes que recibieron plasma de paciente convalciente

Variable	Valor
Linfocitos/mm ³ ; mediana (IQR)	575 (437-870)
Glucosa mg/dL; mediana (IQR)	161 (98-269)
Creatinina mg/dL; mediana (IQR)	0,95 (0,8-1,6)
Albúmina g/dL; mediana (IQR)	3,1 (2,7-3,4)
DHL U/L; mediana (IQR)	490 (296-760)

De todas las pacientes de sexo femenino, 45% fue egresada por mejoría mientras el 68% de los pacientes masculinos fue egresado por defunción. Las medianas de edad de los pacientes egresados por mejoría y defunción fue de 52 y 48 años respectivamente. Entre los pacientes egresados por defunción, el 86% padecía de diabetes tipo 2 y el 90% padecía hipertensión arterial sistémica y sobrepeso u obesidad. Por otro lado, entre los egresados por mejoría, el 50% padecía sobrepeso u obesidad, 55% hipertensión arterial sistémica y 60% diabetes tipo 2. Nueve pacientes egresados por mejoría tenían el hábito tabáquico mientras que en el grupo de los egresados por defunción, trece (59%). En ambos grupos existió el mismo número de pacientes (tres) portadores de enfermedad renal crónica (Tabla 3).

Tabla 3. Comparativo sociodemográfico entre pacientes egresados por mejoría y defunción

Variable	Mejoría Valor	Defunción Valor
Sexo; n (%)		
Femenino	9 (45)	7 (32)
Masculino	11 (55)	15 (68)
Total	20 (48)	22 (52)
Edad; mediana (IQR)	52 (46-57)	48 (39-64)
Días de estancia intrahospitalaria; mediana (IQR)	13 (11-18)	12 (8-16)
Días inicio de síntomas a ingreso hospitalario; mediana (IQR)	5 (3-5)	11 (9-13)
Diabetes tipo 2; n (%)	12 (60)	19 (86)
Sobrepeso u obesidad; n (%)	10 (50)	20 (90)
Hipertensión arterial sistémica; n (%)	11 (55)	20 (90)
Tabaquismo; n (%)	9 (45)	13 (59)
Enfermedad renal crónica; n (%)	3 (15)	3 (16)

Ambos grupos reportaron linfopenia, la mediana en el grupo de difuntos fue de 520 células/mm³ con rangos intercuartiles de 285-890 células/mm³ y en el grupo de mejoría fue de 660 células/mm³. La mediana de glucemia en el grupo de mejoría fue de 98 mg/dL mientras en el grupo de difuntos fue de 235 mg/dL. La mediana de creatinina en el grupo de difuntos fue de 1,6 mg/dL mientras que en el grupo de mejoría fue de 0,8 mg/dL. Ambos grupos presentaron hipoalbuminemia con medianas de 3,2 y 3,1 mg/dL en el grupo de mejoría y defunción, respectivamente. La DHL fue mayor en el grupo de egreso por mejoría con medianas de 539 U/L y 468 U/L en el grupo de defunción (Tabla 4).

Tabla 4. Comparativo de laboratorio entre pacientes egresados por mejoría y defunción

Variable	Mejoría Valor	Defunción
Linfocitos/mm ³ ; mediana (IQR)	660 (422-857)	520 (285-890)
Glucosa mg/dL; mediana (IQR)	98 (89-127)	235 (178-295)
Creatinina mg/dL; mediana (IQR)	0,80 (0,6-0,9)	1,6 (1,2-2,1)
Albúmina g/dL; mediana (IQR)	3,2 (2,8-3,4)	3,1 (2,5-3,4)
DHL U/L; mediana (IQR)	539 (263-782)	468 (317-722)

De los estudios de laboratorio basales, unicamente la creatinina mostró asociación estadísticamente significativa con defunción ($p= 0,014$). La linfopenia, glucemia, albuminemia y nivel de DHL no demostraron asociación (Tabla 5).

Tabla 5. Asociación entre laboratorio basal y desenlace clínico

Variable	Todos	Mejoría	Defunción	Valor de p
Linfocitos/mm ³ ; mediana (IQR)	575 (437-870)	660 (422-857)	520 (285-890)	0,562
Glucosa mg/dL; mediana (IQR)	161 (98-269)	98 (89-127)	235 (178-295)	0,292
Creatinina mg/dL; mediana (IQR)	0,95 (0,8-1,6)	0,80 (0,6-0,9)	1,6 (1,2-2,1)	0,014
Albúmina g/dL; mediana (IQR)	3,1 (2,7-3,4)	3,2 (2,8-3,4)	3,1 (2,5-3,4)	0,789
DHL U/L; mediana (IQR)	490 (296-760)	539 (263-782)	468 (317-722)	0,470

No se demostró asociación entre el sexo, edad y número de días de estancia intrahospitalaria con defunción. Por otro lado, el número de días de inicio de síntomas e ingreso hospitalario demostró una asociación estadísticamente significativa ($p=0,001$). La asociación entre diabetes tipo 2 y defunción obtuvo un valor de p de 0,052. Sobrepeso/obesidad e hipertensión arterial sistémica mostraron asociación con significancia estadística ($p=0,008$ y 0,003 respectivamente). El hábito tabáquico y la enfermedad renal crónica no demostraron asociación con el desenlace clínico (Tabla 6).

Tabla 6. Asociación entre factores sociodemográficos y desenlace clínico

Variable	Todos	Mejoría	Defunción	Valor de p
Sexo; n (%)				
Femenino	16 (38)	9 (45)	7 (32)	0,380
Masculino	26 (62)	11 (55)	15 (68)	
Total	42 (100)	20 (48)	22 (52)	
Edad; mediana (IQR)	51 (43-58)	52 (46-57)	48 (39-64)	0,355
Días de estancia intrahospitalaria; mediana (IQR)	8 (13-17)	13 (11-18)	12 (8-16)	0,619
Días inicio de síntomas a ingreso hospitalario; mediana (IQR)	5 (8-11)	5 (3-5)	11 (9-13)	0,001
Diabetes tipo 2; n (%)	31 (74)	12 (60)	19 (86)	0,052
Sobrepeso u obesidad; n (%)	31 (74)	10 (50)	20 (90)	0,008
Hipertensión arterial sistémica; n (%)	30 (71)	11 (55)	20 (90)	0,003
Tabaquismo; n (%)	22 (54)	9 (45)	13 (59)	0,361
Enfermedad renal crónica; n (%)	6 (14)	3 (15)	3 (16)	0,900

Discusión

Dado los antecedentes históricos del empleo de plasma de paciente convaleciente en otras enfermedades (hepatitis, sarampión, polio, parotiditis, rabia, influenza, fiebre hemorrágica Argentina, SARS-CoV, MERS-CoV) en un intento internacional por aminorar el daño causado por COVID-19, diversos centros de investigación iniciaron estudios de terapia compasiva con plasma de paciente convaleciente (8-14). A la fecha de ésta publicación, existen reportados 258,146,309 casos de infección por COVID-19 confirmada y 5,171,480 difuntos por ésta enfermedad.

Klaseen y Rasheed fueron los primeros en publicar el uso de plasma convaleciente para COVID-19. Al igual que los estudios de Klaseen y cols., la presente investigación incluyó en su mayoría pacientes de sexo masculino con medianas de edad de 50 años. Comparado con la serie de cinco casos de pacientes que recibieron plasma de paciente convaleciente reportada en China por Shen y cols. en la que reportan sobrevida del 100%, nuestra serie de 42 pacientes reportó en éstos pacientes un egreso por mejoría de 48%, más parecido a lo reportado por Kumar y Malhotra en India con sobrevida de 53% y 51% respectivamente.

En ésta investigación se buscó intencionadamente las variables asociadas a egreso por mejoría y a egreso por defunción en pacientes que recibieron plasma de paciente convaleciente. A diferencia de los estudios de sobrevida publicados por Rasheed y cols. en pacientes trasfundidos con plasma de paciente convaleciente, en la presente investigación se incluyó como variable de estudio los días de estancia intrahospitalaria; en el análisis por subgrupos las medianas de estancia tuvieron una diferencia de ± 1 día y en el análisis global no fue estadísticamente significativa.

Por otra parte, al igual que el estudio de Gharbharan y cols. en el que demostraron que los pacientes que recibieron plasma de paciente convaleciente con una mediana de 9 días de inicio de síntomas a ingreso hospitalario, la mortalidad se incrementaba en un 86%, en nuestro estudio, la mediana estadísticamente significativa asociada a egreso por defunción fue de 11 días de retraso y por

contraparte, la asociada a egreso por mejoría, también con significancia estadística fue de tan solo 5 días.

Liu y Lin, en un ensayo clínico de pacientes que recibieron plasma de paciente convaleciente pareado por comorbilidades, reportaron que la presencia de sobrepeso u obesidad e hipertensión arterial sistémica eran factores asociados a defunción; en nuestro estudio, dichas variables mostraron la misma asociación ambas con significancia estadística. Si bien, en nuestro estudio se reportó una prevalencia de diabetes tipo 2 en un 74% de los casos y en el 86% de ellos el motivo de egreso fue por defunción; en el análisis por subgrupo no alcanzó un valor de significancia estadística, ésta variable mostró una tendencia de asociación al motivo alta por defunción en los pacientes que recibieron plasma de paciente convaleciente.

De acuerdo a los resultados de nuestra investigación, el hábito tabáquico no mostró asociación con motivo de alta por defunción en pacientes que recibieron plasma de paciente convaleciente, en contraste con lo publicado por Garraud y cols. quienes reportaron una asociación de hasta cuatro veces más defunción en la población fumadora, dicho reporte fue una serie de casos de 19 pacientes en Paris que recibieron plasma de paciente convaleciente.

Al momento en que se diseñó el presente estudio, existía muy poca información en relación a la enfermedad renal, motivo por el cual se incluyó entre las variables, la presencia o ausencia de enfermedad renal crónica y/o lesión renal aguda registradas en el expediente clínico de los pacientes que recibieron plasma de paciente convaleciente. En nuestro estudio retrospectivo, la enfermedad renal crónica estuvo presente en un 16% de los expedientes de pacientes trasfundidos y la lesión renal aguda, de acuerdo a los criterios internacionalmente aceptados, se presentó en el 50% de los expedientes; de todos ellos, el 91% falleció. En el análisis por subgrupo, la administración de plasma de paciente convaleciente en portadores de enfermedad renal crónica y desenlace clínico por defunción no mostró asociación estadísticamente significativa, a diferencia de lo reportado por Zhang y cols. Sin embargo, la presencia de lesión renal aguda, al igual que Roca y cols. demostró

asociación estadísticamente significativa con egreso por defunción en los pacientes que recibieron plasma de paciente convaleciente, resultados coincidentes con Agarwal y cols. en el estudio multicéntrico fase 2 publicado en septiembre 2020 que incluyó 411 pacientes en su mayoría de origen asiático. La asociación de la presencia de lesión renal aguda y motivo de alta por defunción en los pacientes que recibieron plasma de paciente convaleciente de nuestra unidad de investigación, pudiera estar ligada a su vez con las pocas opciones terapéuticas disponibles a la fecha de la publicación.

En nuestra serie de casos, los niveles de glucosa sérica y DHL al ingreso fueron mayores en el grupo de desenlace clínico por mortalidad, tal como lo reportó Klaseen y Rasheed. Sin embargo no alcanzó un valor de significancia estadística. Aunque todos los pacientes que recibieron plasma de paciente convaleciente demostraron linfopenia al ingreso, al igual que Wan y cols. reportaron en la revista Blood en julio 2020, se encontró linfopenia más profunda en los pacientes cuyo motivo de egreso fue por defunción comparado con los egresados por mejoría; pero en el análisis global, no mostró asociación con mortalidad en los pacientes trasfundidos con plasma de paciente convaleciente.

La presente investigación tiene como fortaleza, haber contribuido con un 47% de los casos, a la serie más grande de casos de pacientes que recibieron plasma de paciente convaleciente contra la COVID-19 en México, cuya publicación en la revista Archives of Medical Research (número de registro ARCMED_2020_2070) se encuentra en revisión. Además, es el único estudio relacionado al uso de plasma de paciente convaleciente en pacientes hospitalizados en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional la Raza. Entre las debilidades reconocidas con el diseño del estudio, es una serie retrospectiva recabada del expediente clínico. En relación a debilidades identificadas con la maniobra observada, existen inconsistencias con los volúmenes de plasma de paciente convaleciente trasfundido, no hay medición de títulos de anticuerpos neutralizantes ni de inmunoglobulina, en comparación con la serie de Agarwal, Klaseen y Liu, tampoco medición de marcadores de inflamación o estudios de imagen tomográfico.

Conclusiones

El uso de plasma de paciente convaleciente en los pacientes con COVID-19 grave atendidos en el Hospital de Infectología, no mostró una asociación directa con motivo de alta por mejoría. Se identificó al retraso en la búsqueda de atención hospitalaria, al sobrepeso u obesidad, la hipertensión arterial sistémica y la lesión renal aguda como variables asociadas a egreso por defunción, tal como lo reportado en series internacionales.

Cronograma de actividades

Actividad	Octu bre 2021	Novie mbre 2021	Dicie mbre 2021	Ener o 2022
Búsqueda de información y desarrollo de protocolo	R			
Revisión de redacción de protocolo	R			
Registro de protocolo en SIRELCIS		R		
Evaluación de expedientes			R	
Captura de datos			R	
Análisis de resultados			R	
Redacción de tesis y artículo final			R	
Publicación de resultados				R

R= Realizado P= Programado

Referencias bibliográficas.

1. Wuhan seafood market pneumonia virus isolate Wuhan-Hu-1, complete genome. Consultado en enero 2020. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/MN908947.3>
2. COVID-19 PANDEMIC. Coronavirus cases. Consultado en mayo 2020. Disponible en: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
3. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections, More Than Just the Common Cold. JAMA, consultado en mayo 2020. Disponible en <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2759815>
4. World health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Consultado en mayo 2020. Disponible en: <https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
5. Casadevall A, Pirofski LA. Antibody-mediated regulation of cellular immunity and the inflammatory response. Trends Immunol. 2003;24(9):474-8.
6. Casadevall A, Scharff MD. Serum therapy revisited: animal models of infection and development of passive antibody therapy. Antimicrob Agents Chemother. 1994;38(8):1695-702.
7. Luke TC, Kilbane EM, Jackson JL, Hoffman SL. Meta-analysis: convalescent blood products for Spanish influenza pneumonia: a future H5N1 treatment? Ann Intern Med. 2006;145(8):599-609.
8. Casadevall A, Pirofski LA. The convalescent sera option for containing COVID-19. J Clin Invest. 2020.
9. Casadevall A, Scharff MD. Return to the past: the case for antibody-based therapies in infectious diseases. Clin Infect Dis. 1995;21(1):150-61.
10. Casadevall A, Dadachova E, Pirofski LA. Passive antibody therapy for infectious diseases. Nat Rev Microbiol. 2004;2(9):695-703.
11. Sahr F, Ansumana R, Massaquoi TA, Idriss BR, Sesay FR, Lamin JM, et al. Evaluation of convalescent whole blood for treating Ebola Virus Disease in Freetown, Sierra Leone. J Infect. 2017;74(3):302-9.

12. Stokes J, Wolman IJ, Carpenter HC, Margolis J. Prophylactic use of parents' whole blood in anterior poliomyelitis. *American Journal of Diseases of Children*. 1935;50(3):581-95.
13. Zhou B, Zhong N, Guan Y. Treatment with convalescent plasma for influenza A (H5N1) infection. *N Engl J Med*. 2007;357(14):1450-1.
14. Hung IF, To KK, Lee CK, Lee KL, Chan K, Yan WW, et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4):447-56.
15. Van Erp EA, Luytjes W, Ferwerda G, Van Kasteren PB. Fc-Mediated Antibody Effector Functions During Respiratory Syncytial Virus Infection and Disease. *Front Immunol*. 2019;10:548.
16. Gunn BM, Yu WH, Karim MM, Brannan JM, Herbert AS, Wec AZ, et al. A Role for Fc Function in Therapeutic Monoclonal Antibody-Mediated Protection against Ebola Virus. *Cell Host Microbe*. 2018;24(2):221-33.e5.
17. Zhang JS, Chen JT, Liu YX, Zhang ZS, Gao H, Liu Y, et al. A serological survey on neutralizing antibody titer of SARS convalescent sera. *J Med Virol*. 2005;77(2):147-50.
18. Cheng Y, Wong R, Soo YO, Wong WS, Lee CK, Ng MH, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24(1):44-6.
19. Yeh KM, Chiueh TS, Siu LK, Lin JC, Chan PK, Peng MY, et al. Experience of using convalescent plasma for severe acute respiratory syndrome among healthcare workers in a Taiwan hospital. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56(5):919-22.
20. Ko JH, Seok H, Cho SY, Ha YE, Baek JY, Kim SH, et al. Challenges of convalescent plasma infusion therapy in Middle East respiratory coronavirus infection: a single centre experience. *Antivir Ther*. 2018;23(7):617-22.
21. Xinhua. China puts 245 COVID-19 patients on convalescent plasma therapy. Consultado en mayo 2020. Disponible en: http://www.xinhuanet.com/english/2020-02/28/c_138828177.htm.

22. 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* 2020; 323(16): 1582-9.
23. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. The feasibility of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients: a pilot study. *medRxiv*. 2020; 20(3): 123-5.
24. CBER. Investigational COVID-19 Convalescent Plasma - Emergency INDs. Consultado en mayo 2020. Disponible en: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ideprocesscber/investigational-COVID-19-convalescent-plasma-emergency-inds>.
25. IMSS. IMSS, primera institución del país certificada para tratar con plasma convaleciente a sus derechohabientes con COVID-19. Consultado en mayo 2020. Disponible en: <http://www.imss.gob.mx/prensa/archivo/202005/275>
26. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med*. 2020; 382(19): 1787
27. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infection, consultado en mayo 2020. Disponible en <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>
28. Alvarado IA, Vandera AJ, Carreto BL, Pavon RG, et al. Etiología y fisiopatología del SARS-CoV-2. *Rev latin Infect Pediatr*. 2020; 33 (s1): s5-s9
29. Shanmugaraj B, Siriwattananon K, Wangkanont K, Phoolcharoen W. Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19). *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020; 38 (1): 10-18
30. Enjuanes L, Smerdou C, Castilla J, Anton IM, Torres JM, Sola I et al. Development of protection against coronavirus induced diseases: a review. *Adv Exp Med Biol*. 1995; 380: 197-211

31. Masters PS, Kuo L, Ye R, Hurst KR, Koetzner CA, Hsue B. Genetic and molecular biological analysis of protein-protein interactions in coronavirus assembly. *Adv Exp Med Biol.* 2006; 581: 163-173
32. Siu YL, Teoh KT, Lo J, Chan CM, Kien F, Escriou N et al. The M, N and Estructural proteins of the severe acute respiratory syndrome coronavirus are required for efficient assembly, trafficking, and release of virus-like particles. *J Virol.* 2008; 82 (22): 11318-11330
33. Alyami M. Guidance for Corona Virus Disease 2019. Consultado en junio 2020. Disponible en https://www.uoa.gr/fileadmin/user_upload/PDF-files/anakoinwseis/themata_ygeias/1603_Guidance_for_Corona_Virus_Disease_2019.pdf
34. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res* 2020; 7 (1): 11
35. Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology.* 2018;23(2):130–7.
36. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020; 1: 270-3.
37. Paraskevis D, Kostaki EG, Magiorkinis G, Panayiotakopoulos G, Sourvinos G, Tsiodras S. Full-genome evolutionary analysis of the novel corona virus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event. *Infect Genet Evol.* 2020; 79: 104-21.
38. Hampton T. Bats may be SARS reservoir. *JAMA.* 2005; 294(18): 2291.
39. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature.* 2020; 579 (7798): 265-269.
40. Liu Z, Xiao X, Wei X, Li J, Yang J, Tan H, et al. Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2. *J Med Virol.* 2020; 92(6):595-601.
41. Kang CK, Song KH, Choe PG, Park WB, Bang JH, Kim ES, et al. Clinical and epidemiologic characteristics of spreaders of middle east respiratory syndrome coronavirus during the 2015 outbreak in Korea. *J Korean Med Sci.* 2017; 32(5): 744–9.

42. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2016; 14(8): 523–34.
43. Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, et al. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses.* 2019;11(1):E59.
44. Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, et al. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. *Cell Host Microbe.* 2020; 27(3): 325-8
45. Tortorici MA, Veerles D. Structural insights into coronavirus entry. *Adv Virus Res.* 2019; 105: 93–116.
46. Zhang N, Jiang S, Du L. Current advancements and potential strategies in the development of MERS-CoV vaccines. *Expert Rev Vaccines.* 2014; 13(6): 761–74.
47. Xia S, Zhu Y, Liu M, Lan Q, Xu W, Wu Y, et al. Fusion mechanism of 2019-nCoV and fusion inhibitors targeting HR1 domain in spike protein. *Cell Mol Immunol.* 2020; 17: 765–7
48. Yu F, Du L, Ojcius DM, Pan C, Jiang S. Measures for diagnosing and treating infections by a novel coronavirus responsible for a pneumonia outbreak originating in Wuhan, China. *Microbes Infect.* 2020; 33(1): 132-41
49. de Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, van Hemert MJ. Host factors in coronavirus replication. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2018; 419: 1–42.
50. Sawicki SG, Sawicki DL. Coronavirus transcription: a perspective. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2005; 287: 31–55.
51. Hussain S, Pan J, Chen Y, Yang Y, Xu J, Peng Y, et al. Identification of novel subgenomic RNAs and noncanonical transcription initiation signals of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Virol.* 2005; 79(9): 5288–95.
52. Perrier A, Bonnin A, Desmarests L, Danneels A, Goffard A, Rouille Y, et al. The C-terminal domain of the MERS coronavirus M protein contains a trans-Golgi network localization signal. *J Biol Chem.* 2019; 294(39): 14406–21.
53. Millet JK, Whittaker GR. Host cell proteases: critical determinants of coronavirus tropism and pathogenesis. *Virus Res.* 2015; 202: 120–34.

54. Simmons G, Gosalia DN, Rennekamp AJ, Reeves JD, Diamond SL, Bates P. Inhibitors of cathepsin L prevent severe acute respiratory syndrome coronavirus entry. *P Natl Acad Sci USA*. 2005; 102(33): 11876–81.
55. Lee PI, Hsueh PR. Emerging threats from zoonotic coronaviruses—from SARS and MERS to 2019-nCoV. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020; 53(3): 365-7
56. Zhang W, Du RH, Li B, Zheng XS, Yang XL, Hu B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect*. 2020; 9(1): 386–9.
57. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004; 203(2): 631–7.
58. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res*. 2020; 7(1): 4.
59. Poutanen SM, Low DE, Henry B, Finkelstein S, Rose D, Green K, et al. Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada. *N Engl J Med*. 2003; 348(20): 1995–2005.
60. 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. *Lancet*. 2020; 395(10223): 497–506.
61. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: the mystery and the miracle. *J Med Virol*. 2020; 92(4): 401–2.
62. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382(18): 1708-20.
63. Assiri A, Al-Tawfiq JA, Al-Rabeeah AA, Al-Rabiah FA, Al-Hajjar S, Al-Barrak A, et al. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2013; 13(9): 752–61.

64. Wang H, Xiao X, Lu J, Chen Z, Li K, Liu H, et al. Factors associated with clinical outcome in 25 patients with avian influenza a (H7N9) infection in Guangzhou, China. *BMC Infect Dis.* 2016; 16(1): 534.
65. Kui L, Fang YY, Deng Y, Liu W, Wang MF, Ma JP, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J.* 2020; 133(9): 1025-31.
66. Zumla A, Chan JF, Azhar EI, Hui DS, Yuen KY. Coronaviruses - drug discovery and therapeutic options. *Nat Rev Drug Discov.* 2016; 15(5): 327–47.
67. Li H, Wang YM, Xu JY, Cao B. Potential antiviral therapeutics for 2019 Novel Coronavirus. *Chin J Tuberc Respir Dis.* 2020; 43(0): E002.
68. Aguiar ACC, Murce E, Cortopassi WA, Pimentel AS, Almeida M, Barros DCS, et al. Chloroquine analogs as antimalarial candidates with potent in vitro and in vivo activity. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist.* 2018; 8(3): 459–64.
69. Golden EB, Cho HY, Hofman FM, Louie SG, Schonthal AH, Chen TC. Quinoline-based antimalarial drugs: a novel class of autophagy inhibitors. *Neurosurg Focus.* 2015; 38(3): E12.
70. Arabi YM, Asiri AY, Assiri AM, Aziz Jokhdar HA, Alothman A, Balkhy HH, et al. Treatment of Middle East respiratory syndrome with a combination of lopinavir/ritonavir and interferon-β1b (MIRACLE trial): statistical analysis plan for a recursive two-stage group sequential randomized controlled trial. *Trials.* 2020; 21(1): 8.
71. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, Wong MM, Chan KH, Chan KS, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax.* 2004; 59(3): 252–6.
72. Lim J, Jeon S, Shin HY, Kim MJ, Seong YM, Lee WJ, et al. Case of the index patient who caused tertiary transmission of COVID-19 infection in Korea: the application of lopinavir/ritonavir for the treatment of COVID-19 infected pneumonia monitored by quantitative RT-PCR. *J Korean Med Sci.* 2020; 35(6): e79
73. Wang Z, Chen X, Lu Y, Chen F, Zhang W. Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia

- receiving combined Chinese and Western medicine treatment. *Biosci Trends*. 2020; 14(1):64-8.
74. Maiztegui JI, Fernandez NJ, de Dami- lano AJ. Efficacy of immune plasma in treatment of Argentine haemorrhagic fever and association between treatment and a late neurological syndrome. *Lancet* 1979; 2: 1216-7.
75. Klassen SA, Senefeld JW, Johnson PW, et al. Evidence favoring the efficacy of convalescent plasma for COVID-19 therapy. *MedRxiv* 2020; 13(3): 131-7
76. Rasheed AM, Fatak DF, Hashim HA, et al. The therapeutic potential of convalescent plasma therapy on treating critically-ill COVID-19 patients residing in respiratory care units in hospitals in Baghdad, Iraq. *Infez Med* 2020; 28: 357-66
77. vendano-Sola C, Ramos-Martinez A, Munez-Rubio E, et al. Convalescent plasma for COVID-19: a multicenter, random-ized clinical trial. *MedRxiv* 2020; 1: 85-64
78. Gharbharan A, Jordans CCE, Geurtsvan- Kessel C, et al. Convalescent plasma for COVID-19: a randomized clinical trial. *MedRxiv* 2020; 24(3): 125-44
79. 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* 2020; 371: m3939.
80. Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with conva- lescent plasma. *JAMA*. 2020; 323(16): 1582-9.
81. Duan K, Liu B, Li C, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020; 117(17): 9490-6
82. Liu ST, Lin H, Baine I, et al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: a matched control study. *medRxiv*. 2020; 41: 98-9.
83. Li L, Zhang W, Hu Y, et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 324(5): 460-70.
84. COVID-19 Expanded Access Program. Consultado en junio 2020. Disponible en <https://www.uscovidplasma.org/>.

85. Roca O, Hernández G, Diaz Lobato S, Carratalá JM, Gutiérrez R, Masclans JR, Spanish Multidisciplinary Group of High Flow Supportive Therapy (HiSpaFlow). Current evidence for the effectiveness of heated and humidified high flow nasal cannula supportive therapy in adult patients with respiratory failure. *Crit Care*. 2016; 20: 109
86. Roca O, Messika J, Samper M, Sztrymf B, Hernández G, García de Acilu M, et al. An index combining respiratory rate and oxygenation to predict outcome of nasal high flow therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019; 199:1368-76
87. 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. *Transfus Clin Biol* 2016; 23: 39–44.
88. Luànemann JD, Nimmerjahn F, Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in neurology-mode of action and clinical efficacy. *Nat Rev Neurol* 2015; 11: 80-9. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun Rev* 2020; 19(6): 13.
89. Wan S, Yi Q, Fan S, Lv J, Zhang X, Guo L, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *MedRxiv* 2020; 24(3): 11-9
90. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci* 2020; (17): 9490-6
91. 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. *J Clin Invest* 2020; 42: 86-94.
92. van Griensven J, Edwards T, de Lamballerie X, Semple MG, Gallian P, Baize S, et al. Evaluation of convalescent plasma for Ebola virus disease in Guinea. *N Engl J Med* 2016; 374: 33–42.
93. Du L, He Y, Zhou Y, Liu S, Zheng B-J, Jiang S. The spike protein of SARS-CoV—a target for vaccine and therapeutic development. *Nat Rev Microbiol* 2009; 7: 226–36

94. Tian X, Li C, Huang A, Xia S, Lu S, Shi Z, et al. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9: 382–5.
95. Wu F, Wang A, Liu M, Wang Q, Chen J, Xia S, et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. *MedRxiv* 2020; 65(2): 76-9
96. Hsueh P-R, Huang L-M, Chen P-J, Kao C-L, Yang P-C. Chronological evolution of IgM, IgA, IgG and neutralisation antibodies after infection with SARS-associated coronavirus. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 1062–6.
97. 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* 2020; 323(16): 1582–9.
98. Chaigne B, Mouthon L. Mechanisms of action of intravenous immunoglobulin. *Transfus Apher Sci* 2017; 56: 45–9.
99. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and anti-phospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382(17): e38.
100. Ye M, Fu D, Ren Y, Wang F, Wang D, Zhang F, et al. Treatment with convalescent plasma for COVID-19 patients in Wuhan, China. *J Med Virol* 2020; 92(10):1890-901
101. Lutz HU, Spath PJ. Anti-inflammatory effect of intravenous immunoglobulin mediated through modulation of complement activation. *Clin Rev Allergy. Immunol* 2005; 29: 207-12.
102. Basta M, Van Goor F, Luccioli S, Billings EM, Vortmeyer AO, Baranyi L, et al. Fcγ2-mediated neutralization of C3a and C5a anaphylatoxins: a novel effector function of immunoglobulins. *Nat Med* 2003; 9: 431-8
103. Gralinski LE, Sheahan TP, Morrison TE, Menachery VD, Jensen K, Leist SR, et al. Complement activation contributes to severe acute respiratory syndrome coronavirus pathogenesis. *MBio* 2018; 9(5): e01753-18
104. Abe Y, Horiuchi A, Miyake M, Kimura S. Anti-cytokine nature of natural human immunoglobulin: one possible mechanism of the clinical effect of intravenous immunoglobulin therapy. *Immunol Rev* 1994; 139: 5–19.

105. Nimmerjahn F, Ravetch JV. Anti-inflammatory actions of intravenous immunoglobulin. *Annu Rev Immunol* 2008; 26: 513–33.
106. Akilesh S, Petkova S, Sproule TJ, Shaffer DJ, Christianson GJ, Roopenian D. The MHC class I-like Fc receptor promotes humorally mediated autoimmune disease. *J Clin Invest* 2004; 113: 1328–33

Instrumento de recolección de datos



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL - HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA "DR. DANIEL MÉNDEZ HERNÁNDEZ"
Desenlace clínico de los pacientes con la COVID-19 que recibieron plasma de paciente convaleciente en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional La Raza durante la pandemia del 2020

Hoja de recolección de datos

Folio interno : _____

1. Introduzca la información solicitada:

Sexo: _____ Edad: _____

Días entre inicio de síntomas a ingreso hospitalario: _____

Días de estancia intrahospitalaria: _____

2. Seleccione la opción correspondientes:

Diabetes tipo 2	Si	No
Hipertensión arterial sistémica	Si	No
Sobrepeso y/o obesidad	Si	No
Tabaquismo	Si	No
Enfermedad renal crónica	Si	No

3. Introduzca los siguientes parámetros de laboratorio al momento del ingreso hospitalario:

Linfocitos: _____ K/uL

Glucosa: _____ mg/dL

Creatinina: _____ mg/dL

Albúmina: _____ g/dL

DHL: _____ mg/dL

4. Seleccione el motivo de alta hospitalaria registrado en el expediente clínico:

Curación _____

Defunción _____

Mejoría _____

No amerita tratamiento _____

Traslado _____

Voluntaria _____