



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
DELEGACIÓN SUR DE LA CIUDAD DE MÉXICO  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO  
SEPÚLVEDA”  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

**“ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS EFECTOS  
CLÍNICOS EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE  
COVID-19 QUE RECIBIERON PLASMA  
CONVALECIENTE DURANTE EL AÑO 2020 EN EL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO  
MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI”**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL  
GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA (MEDICINA  
INTERNA)

PRESENTA:

**DRA. CARINA AURORA JUÁREZ CONTRERAS**  
MEDICO RESIDENTE DE CUARTO AÑO  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO  
SEPÚLVEDA” CMN S.XXI



ASESOR DE TESIS:  
DR. JUAN CARLOS ANDA GARAY  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA  
MAESTRO EN CIENCIAS  
JEFATURA DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO  
SEPÚLVEDA”, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Ciudad de México, marzo de 2024.  
Número de registro: R-2023-3601-079



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.

# HOJA DE DICTAMEN

8/5/23, 8:07

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



## Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3601**.  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 034**  
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CET 023 2017082**

FECHA **Lunes, 08 de mayo de 2023**

**Dr. Juan Carlos Anda Garay**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS EFECTOS CLÍNICOS EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE COVID-19 QUE RECIBIERON PLASMA CONVALECIENTE DURANTE EL AÑO 2020 EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI** 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-2023-3601-079

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

**M.C. GUADALUPE VARGAS ORTEGA**

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

<b>Datos del alumno (a)</b>	
Apellido paterno	Juárez
Apellido materno	Contreras
Nombre	Carina Aurora
Teléfono	55 2904 8380
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad	Facultad de Medicina
Especialidad	Medicina Interna
No. de cuenta	519216156
Correo electrónico	cojuca_01@hotmail.com
<b>Datos del tutor</b>	
Nombre completo	<b>Dr. Juan Carlos Anda Garay</b>
Especialidad	Especialista en Medicina Interna Maestría en Ciencias
Puesto	Jefe del servicio de Medicina Interna
Unidad	Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda”, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.
Teléfono	5535222320
Correo electrónico	estumed@hotmail.com
<b>Datos de la Tesis</b>	
Título	ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS EFECTOS CLÍNICOS EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE COVID-19 QUE RECIBIERON PLASMA CONVALECIENTE DURANTE EL AÑO 2020 EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI”
No. de páginas	56 páginas
Año	2023
Número de registro	R-2023-3601-079

## ÍNDICE DE CONTENIDO

	Página
1. <u>Resumen</u>	5
2. <u>Antecedentes y marco teórico</u>	9
3. <u>Justificación</u>	24
4. <u>Planteamiento del problema</u>	26
5. <u>Pregunta de investigación</u>	26
6. <u>Objetivos</u>	27
7. <u>Hipótesis</u>	27
8. <u>Material y métodos</u>	28
9. <u>Aspectos éticos</u>	35
10. <u>Recursos, financiamiento y factibilidad</u>	37
11. <u>Resultados</u>	39
12. <u>Discusión</u>	46
13. <u>Conclusiones</u>	48
14. <u>Referencias bibliográficas</u>	50
15. <u>Anexos</u>	56

## RESUMEN

*“ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS EFECTOS CLÍNICOS EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE COVID-19, QUE RECIBIERON PLASMA CONVALECIENTE DURANTE EL AÑO 2020 EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI”.*

### **INTRODUCCIÓN:**

La administración pasiva de anticuerpos a través de la transfusión de plasma convaleciente puede ofrecer la única estrategia a corto plazo para conferir inmunidad inmediata a individuos susceptibles, siendo utilizado con éxito como profilaxis posterior a la exposición y/o tratamiento de enfermedades infecciosas como el COVID-19; sin embargo, los escasos ensayos clínicos sobre su uso muestran resultados no concordantes ni con el suficiente nivel de evidencia para poder efectuar recomendaciones sobre su uso.

### **OBJETIVO:**

Determinar los resultados clínicos (en términos de supervivencia y días de estancia intrahospitalaria) del uso de plasma convaleciente en pacientes con COVID-19 en el Hospital de especialidades del CMN siglo XXI durante 2020.

### **MATERIAL Y MÉTODOS:**

Se ejecutó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal con los registros de pacientes con el diagnóstico confirmado de COVID-19 que recibieron plasma convaleciente como terapéutica en el Hospital de Especialidades del CMN SXXI durante el 01 de marzo al 31 de diciembre 2020. Se recolectó información sobre características generales y clínicas del paciente al momento del ingreso, dosis de plasma convaleciente recibidas y como eventos clínicos de interés: ventilación mecánica, fallecimiento intrahospitalario, se calculó la estancia hospitalaria y supervivencia intrahospitalaria. Se incluyeron todos los casos que cumplían criterios de selección. Se utilizó estadística descriptiva con determinación de proporciones para las variables cualitativas; medidas de tendencia central para variables cuantitativas continuas.

**RESULTADOS:**

De 64 pacientes, 67.2% fueron hombres. La media de edad fue de 57.6 años. El 37.5% de sujetos padecían DM tipo 2, el 46.9% hipertensión arterial sistémica, el 32.8% eran fumadores crónicos. La mortalidad fue del 40.6% en los pacientes que recibieron plasma convaleciente. El 42.2% de los pacientes, recibieron ventilación mecánica invasiva. La mortalidad fue superior en aquellos que requirieron ventilación mecánica invasiva (85.2%), que en aquellos que no recibieron VMI (8.1%), ( $p=0.001$ ). Se encontró asociación entre los niveles de ferritina elevados con mayor mortalidad ( $p=0.016$ ).

**CONCLUSIONES:**

Se observó asociación entre el uso de la ventilación mecánica invasiva y niveles de ferritina elevadas con mayor mortalidad, en concordancia con estudios previos en otras poblaciones.

**RECURSOS E INFRAESTRUCTURA:**

El CMNSXXI cuenta con todos los recursos humanos y materiales para la ejecución de este protocolo. No se ejercieron gastos adicionales para la institución, los gastos de papelería fueron cubiertos por los investigadores; por tanto, se consideró factible.

**EXPERIENCIA DEL GRUPO:**

El investigador principal cuenta con experiencia en asesoría de trabajos de investigación; el tesista, médico residente ha recibido un adecuado entrenamiento clínico y fue supervisado en todo momento.

**Palabras clave:** COVID19; Inmunización Pasiva; Tasa de supervivencia

## **ABSTRACT**

“Descriptive analysis of clinical outcomes in patients diagnosed with COVID-19 who received convalescent plasma during the year 2020 at the Specialties Hospital of the National Medical Center Siglo XXI”.

### ***INTRODUCTION:***

Passive administration of antibodies through convalescent plasma transfusion may offer the only short-term strategy to confer immediate immunity to susceptible individuals, being successfully used as post-exposure prophylaxis and/or treatment for infectious diseases like COVID-19; however, the scarce clinical trials on its use show inconsistent results and insufficient evidence to make recommendations about its use.

### ***OBJECTIVE:***

To determine the clinical outcomes (in terms of survival and length of hospital stay) of convalescent plasma use in COVID-19 patients at the Specialties Hospital of the National Medical Center Siglo XXI during 2020.

### ***MATERIALS AND METHODS:***

An observational, descriptive, retrospective, cross-sectional study was conducted using records of patients with confirmed diagnosis of COVID-19 who received convalescent plasma therapy at the Specialties Hospital of the CMN SXXI from March 1 to December 31, 2020. Information on general and clinical characteristics of the patient at admission, doses of convalescent plasma received, and clinical events of interest (mechanical ventilation, in-hospital mortality) was collected. Hospital stay and in-hospital survival were calculated. All cases meeting selection criteria were included. Descriptive statistics with determination of proportions for qualitative variables and measures of central tendency for continuous quantitative variables were used.

### ***RESULTS:***

Out of 64 patients, 67.2% were men. The mean age was 57.6 years. 37.5% of subjects had type 2 DM, 46.9% had systemic arterial hypertension, and 32.8% were chronic smokers. Mortality was 40.6% in patients who received convalescent



plasma. 42.2% of patients received invasive mechanical ventilation. Mortality was higher in those who required invasive mechanical ventilation (85.2%) compared to those who did not receive IMV (8.1%), ( $p=0.001$ ). An association was found between elevated ferritin levels and higher mortality ( $p=0.016$ ).

***CONCLUSIONS:***

An association was observed between the use of invasive mechanical ventilation and elevated ferritin levels with higher mortality, consistent with previous studies in other populations.

***RESOURCES AND INFRASTRUCTURE:***

The CMNSXXI has all the human and material resources for the execution of this protocol. No additional expenses were incurred for the institution, and stationery expenses were covered by the researchers; therefore, it was considered feasible.

***GROUP EXPERIENCE:***

The principal investigator has experience in advising research projects; the thesis student, a medical resident, has received adequate clinical training and was supervised at all times.

**Keywords:** COVID-19; Passive Immunization; Survival Rate

## MARCO TEÓRICO

### COVID-19

A finales de 2019 se alertó de un brote de casos de infecciones respiratorias atípicas en la provincia de Wuhan, en Hubei, China, identificando que el agente causal fue un nuevo coronavirus, denominado primeramente como 2019-nCoV y posteriormente renombrado como SARS-CoV-2 debido al gran parentesco filogenético de este virus con el coronavirus causante de la epidemia del síndrome respiratorio agudo severo (SARS) en Asia a inicios de este milenio. La enfermedad caracterizada principalmente por ser un cuadro de neumonía fue denominada COVID-19 (Coronavirus Disease 2019), y rápidamente se diseminaron los casos por todo el mundo dando lugar a una pandemia.(1)

El virus SARS-CoV-2 es un  $\beta$ -coronavirus perteneciente a la subfamilia *Coronavirinae* (subgénero *sarbecovirus*, subfamilia *Orthocoronavirinae*), su genoma está compuesto de un RNA mono-catenario de 26 a 32 kilobases. En su estructura posee 4 proteínas principales y de interés debido a que determinan la entrada del virus a las células humanas y permiten montar la respuesta inmune: la proteína spike (S), proteína de cubierta (E), proteína de membrana (M) y la proteína de nucleocápside, de todas ellas la proteína S es la de mayor relevancia debido a que tiene tropismo por el receptor de la enzima convertidora de la angiotensina tipo 2 (ECA-2) presente en tejidos endoteliales principalmente.(2)

Cuando el virus llega a la célula blanco, la proteína S se une al receptor ECA-2, siendo en ese momento activada por una proteasa celular en dos subunidades: S1 y S2. La S1 contiene el dominio de la unión del receptor (RBD) en tanto que la S2 contiene el péptido para la fusión a la membrana celular, permitiendo así la entrada del virus mediante la formación de un endosoma, con lo cual el núcleo viral es desenvuelto y el ARN viral liberado en el citoplasma celular para hacer uso de los ribosomas para traducción de las partículas virales. Las proteínas estructurales son traducidas a partir de ARN mensajero (mRNAs) para posteriormente ser ensambladas en el genoma viral, y en las membranas celulares internas del retículo endoplasmático y aparato de Golgi, formándose así nuevas partículas virales. Por último, se lleva a cabo la exocitosis, proceso en el que las vesículas que contienen

nuevos viriones se fusionan con la membrana celular para liberar los virus al exterior de la célula, ocasionando la muerte de esta última.(3)

### Epidemiología

Los casos aumentaron exponencialmente al interior de China y pronto comenzaron a detectarse casos en otros países vecinos, en Tailandia el 13 de enero y en Japón el 16 de enero; para fines de mes la dispersión alcanza otros continentes: 21 de enero en Estados Unidos, y en Francia el 24 de enero. El 11 de febrero la Organización Mundial de la Salud determinó que el cuadro clínico ocasionado por el SARS-CoV-2 se denominaría COVID-19, y justamente un mes después, el 11 de marzo, emite la declaratoria de pandemia debido al COVID-19.(4) Al 20 de agosto de 2022 se estima que en todo el mundo han ocurrido 596,665,398 casos y 6,454,756 muertes.(5)

El primer caso de COVID-19 registrado oficialmente en México ocurrió el 28 de febrero de 2020, y para fines de 2021 en nuestro país se habían reportado 2,193,639 casos confirmados por el sistema de vigilancia epidemiológica centinela, de los cuales 197,827 habían fallecido por la enfermedad, siendo uno de los países con la tasa de letalidad más elevada, del 9.3% durante los momentos críticos de la pandemia,(6) actualmente para junio de 2022, la tasa de letalidad a nivel mundial es del 1.2% y para México se calcula del 5.58%.(7)

Los reportes iniciales reportaron una virogenicidad del SARS-CoV2 muy elevada, bastando contactos de 15 a 50 segundos para infectar a otro individuo.(8) Inicialmente, el número básico de reproducción de la infección ( $R_0$ ) fue de 2.24 casos nuevos generados por caso (95% IC: 1.96 -2.55) y fue incrementándose hasta 3.58 (95% IC: 2.89 a 4.39) según el número de contagios. (9) Sin embargo, a finales de enero del 2020, con la implementación de medidas de restricción de viajes, la transmisión disminuyó a un  $R_0$  de 1.05 (0.41- 2.39).(10)

### Cuadro clínico

El COVID-19 ha mostrado una amplia y diversa gama de síntomas, sin embargo, la mayoría de los casos converge en el cuadro clínico de una enfermedad respiratoria tipo influenza, siendo la sintomatología habitual: fiebre (78%), tos (63%), fatiga (21%), mialgia (28%), dolor faríngeo (26%) y diarrea (6 %). Muchos de los casos de COVID-19 fueron atendidos en urgencias por otras patologías o un cuadro clínico dudoso al estar aun en periodo de incubación sin expresar la totalidad de síntomas.(11,12) Varios estudios han sugerido que la pérdida del gusto o el olfato son los síntomas más fuertemente asociados con una prueba positiva de SARS-CoV-2. COVID-19 también debe ser una consideración diagnóstica en pacientes que presentan complicaciones extrapulmonares que se han asociado con la infección por SARS-CoV-2, incluida lesión cardíaca, accidente cerebrovascular isquémico y otros eventos tromboembólicos, y complicaciones inflamatorias (p. ej., el síndrome inflamatorio multisistémico en niños).(13)

Los hallazgos típicos de la infección asintomática por SARS-CoV-2 en la tomografía de tórax (TC) son imágenes de opacidades en vidrio deslustrado (50%), sombras de rayas en los pulmones (20,8%) y el 29,2% no presenta cambios significativos en sus imágenes de TC.(14) Los pacientes sintomáticos también presentan consolidación, nódulos, derrame pleural, linfadenopatía torácica, enfermedad pulmonar como fibrosis o enfisema o una combinación de opacidades en vidrio deslustrado y consolidación.(15)

### Diagnóstico

Ante la presencia de 2 o más síntomas sugestivos de COVID-19 se deben efectuar pruebas diagnósticas para confirmar la infección activa por el SARS-CoV2, siendo el estándar de oro la prueba de reacción de la polimerasa reversa en tiempo real (RT-PCR) con una sensibilidad (13)del 68% y especificidad del 99%. Otras pruebas ampliamente usadas por su practicidad de uso y rapidez en la obtención de resultados son las pruebas de detección de antígenos virales (glicoproteína S, proteína M o N) con sensibilidades del 80% y especificidad del 100%; o las pruebas

de detección de antígenos (IgG/IgM) con sensibilidades del 89.2% y especificidad del 100%, aunque actualmente estas últimas son poco aconsejables.(16,17)

### Estadificación

Acorde a las guías de práctica mexicanas para COVID-19, esta se clasifica según la gravedad y progresión del cuadro clínico de la siguiente manera:

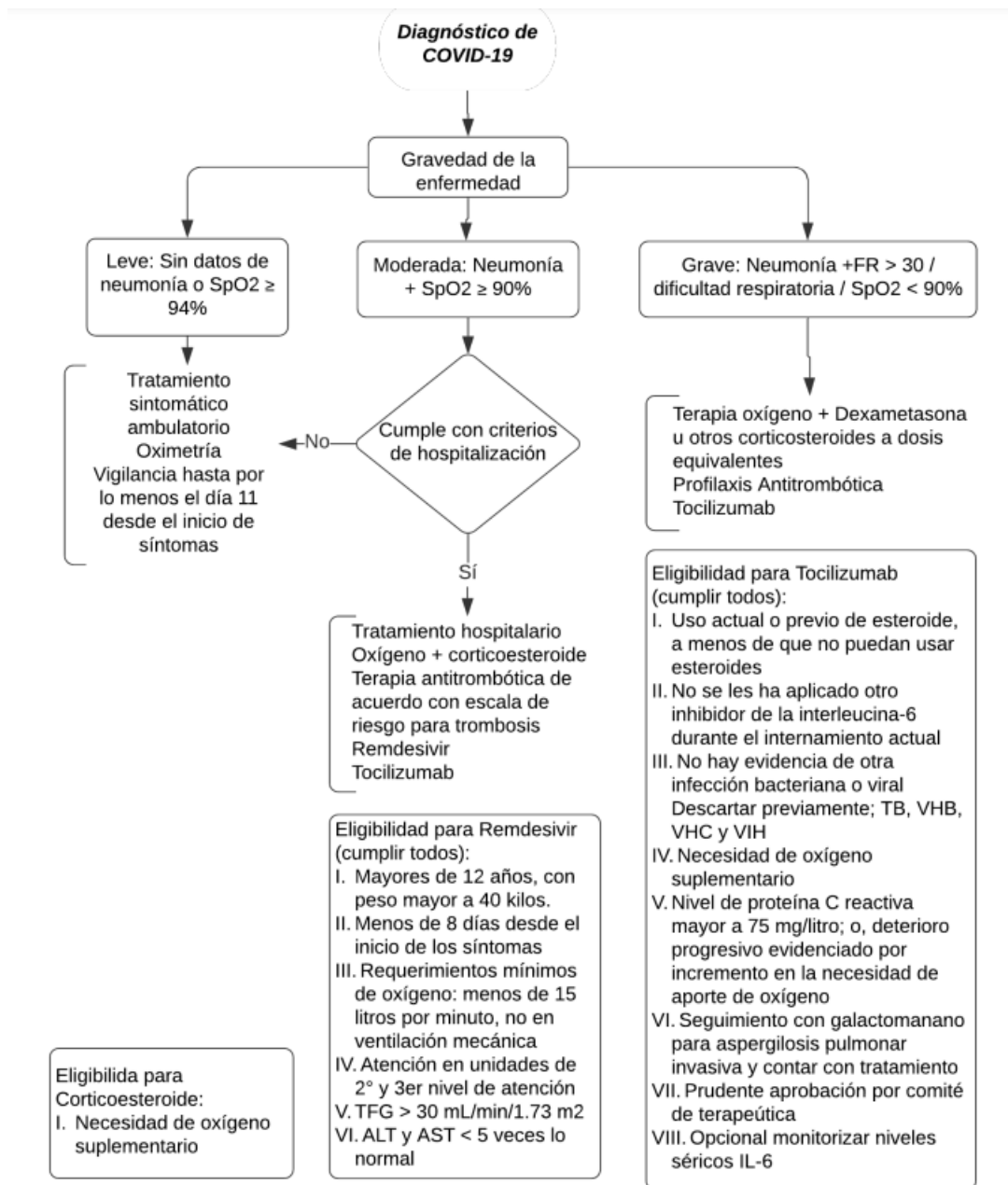
- *Etapas I o fase de infección temprana:* Presencia de al menos un signo o síntoma mayor: fiebre  $\geq 38^{\circ}$ , tos seca, disnea o cefalea, más al menos un signo o síntoma menor: odinofagia, mialgias, artralgias, dolor torácico, escalofríos, rinorrea, conjuntivitis, anosmia, disgeusia. No suelen existir alteraciones en estudios de imagen. Los paraclínicos pueden reportar: linfopenia, aumento del tiempo de protrombina, dímero D y LDH. En esta etapa se sugiere manejo ambulatorio con tratamiento de soporte, además de seguimiento según comorbilidades.
- *Etapas II o fase pulmonar:* Presencia de disnea, dolor torácico o taquipnea; se puede presentar un CURB de 2 puntos, saturación de oxígeno de 90%, transaminasemia, leucopenia, infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax, niveles de procalcitonina bajos, proteína C reactiva baja. Descartar alguna sobreinfección y abordar al paciente según sus comorbilidades.
- *Etapas III o fase inflamatoria o de tormenta de citocinas:* Presencia de síndrome de dificultad respiratoria aguda, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, neumonía grave con una frecuencia respiratoria de  $\geq 30$  rpm, una puntuación qSOFA  $> 2$  puntos y datos de falla orgánica o choque. El CURB 65 es  $> 2$  puntos, saturación de oxígeno  $< 90\%$ , con índices de oxigenación  $\leq 300$ , elevación de marcadores inflamatorios como de proteína C reactiva, LDH, dímero D, ferritina, troponinas, enzimas hepáticas. Al tomarse estudios de imagen se reportan opacidades bilaterales, afección en parches o consolidación bilateral. Manejo crítico del paciente, manejo invasivo a decisión del médico y condiciones del paciente y recursos disponibles.(18)

## TRATAMIENTO

Actualmente, el pilar primordial del tratamiento se basa en cuidados de apoyo, manejo sintomático, tal como el uso de antipiréticos, corticoesteroides sistemáticos a dosis bajas y anticoagulantes; oxigenoterapia; además de un óptimo manejo de fluidos de forma individualizada de acuerdo con la situación clínica del paciente. Los tratamientos especializados como lo son el uso de biológicos u otras alternativas de tratamiento deben reservarse para pacientes con factores de riesgo en donde se tenga la sospecha de un rápido deterioro clínico, necesidad de instaurar ventilación mecánica invasiva o riesgo de complicaciones y muerte.(19,20)

El consenso interinstitucional en México celebrado en 2021 que emitió la Guía de tratamiento definió un algoritmo terapéutico basado en el nivel de gravedad de la COVID-19 (Figura 1), en el cual se menciona que los medicamentos a emplearse serán: heparina no fraccionada/enoxaparina, dexametasona u otros corticosteroides con dosis equivalentes, Remdesivir, Oxígeno, e inhibidores de Il-6 (Tocilizumab). Los medicamentos que NO deben utilizarse por carencia de poder terapéutico o riesgo de eventos adversos son: Azitromicina, Ciclosporina, Dióxido de cloro, Factor de transferencia, Hidroxicloroquina, Lopinavir/ Ritonavir y Oseltamivir. Por último, ante la carencia de la suficiente evidencia científica de calidad, menciona que los siguientes pueden ser utilizados en el ámbito de la investigación clínica: Colchicina, Ácido acetyl salicílico, Baricitinib, Bamlanivimab / etesevimab, Casirivimab/imdevimab, Células madre mesenquimáticas, Ivermectina, Plasma convaleciente, Sotrovimab y Vitamina D.(21)

Figura 1. Algoritmo de tratamiento para la COVID-19 por el Consenso interinstitucional mexicano.



Tomado de: Gobierno de México, 2021

### PLASMA CONVALECIENTE

El plasma convaliente se refiere a una terapia de plasma basada en plasma o derivados de plasma obtenidos de donantes que se han recuperado de una infección grave y se infunden en personas recién infectadas. Este tipo de intervención terapéutica no es novedosa, ya que se ha utilizado regularmente

durante un centenar de años para tratar la mayoría de las epidemias por agentes novedosos que amenazan la vida, hasta que se pusieran a disposición otros medios terapéuticos; sin embargo, aún puede ser una terapia operativa, ya que el interés no ha desaparecido en más de 100 años desde que se inició la documentación científica de su uso ante la pandemia de influenza española, y previo a la pandemia por COVID-19 el último auge de su uso fue en los brotes del virus ébola en África ocurridos en 2014-2015.(22)

Históricamente, desde que Roux y Yersin descubrieron que la sintomatología clínica de la difteria era atribuible a una toxina (1888), y que Behring y Shibasaburo pusieron a disposición el suero de la toxina diftérica (1890), las terapias basadas en sueros hiperinmunes se han utilizado consistentemente para tratar a las personas infectadas y se aplicó en gran medida hasta que se introdujeron las sulfonamidas en el año 1930.(23) La resume los reportes históricos del uso de plasma convaleciente.

<b>Fecha</b>	<b>Enfermedad</b>	<b>Reporte de uso</b>
<b>1917– 1919</b>	Influenza española	Los primeros reportes formales del uso de plasma convaleciente provienen de médicos que se enfrentaron a pacientes con gripe española (A/H1N1) y emplearon plasma, suero o incluso sangre total como tratamiento, reportando generalmente buenas respuestas, con mejorías leves o francas posterior a la aplicación de la terapéutica.(24)
<b>1930</b>	Sarampión	La protección pre y post exposición contra el sarampión se ha basado durante mucho tiempo en la terapia de plasma y esta infección viral ofrece una de las mayores experiencias reportadas.(25)
<b>1950 – 1980</b>	Arenavirus	Los virus argentinos (virus Junín, JUNV) y bolivianos (virus Machupo, MACV) fueron descritos en la década



de los 50 y el virus Lassa (LASV) a principios de los 70, todos ellos pueden conducir a una hemorragia grave, y al no existir antivirales específicos, se usó y demostró la efectividad del uso de terapia de plasma convaleciente. Además dos observaciones importantes se hicieron en ese momento: solo el plasma tardío, a diferencia del temprano, puede conferir cierta protección contra la enfermedad, y en segundo lugar, que el plasma aporta factores curativos que evitan el exceso de fuga vascular y también factores procoagulantes.(26)

**1980**    Bunyavirus    Fueron publicados un par de reportes del éxito de uso de plasma convaleciente de personas que fueron afectadas y se recuperaron de la infección por el hantavirus del síndrome cardiopulmonar (HCPS), para lograr la mejoría y recuperación absoluta de pacientes afectados por el virus de la fiebre del Valle del Rift (RFFV) y el virus Sin Nombre (SNV), todos estos virus son miembros de la familia Bunyaviridae perteneciente al género Nairovirus.(27)

**1990**    Virus de la    Varios grupos en Estados Unidos y en Francia (dirigido  
inmuno-    por Jean-Jacques Lefrère) intentaron infundir plasma  
deficiencia    calentado recolectado de individuos sin síntomas  
humana    seropositivos al VIH-1 a pacientes con SIDA. El  
    resultado fue el mantenimiento durante semanas de  
    anticuerpos anti-p24 en pacientes transfundidos y un  
    retraso en la aparición de nuevos síntomas de SIDA.(26)

**2002 -**    Coronavirus    El primer brote de SARS fue manejado rápidamente en  
**2003**    (SARS,    los primeros casos mediante plasma convaleciente,  
    MERS)    odas las publicaciones publicadas afirmaron que esta

---

terapia fue seguida por una caída de la carga viral y una mejora de los síntomas del paciente. Un metaanálisis sobre el tema identificó que el plasma convaleciente era una estrategia segura y efectiva, reduciendo el riesgo de muerte vs placebo (Odds ratio, 0.25; 95%IC, 0.14–0.45), y que en comparación con las terapias antivirales en las que algunas de ellas, resultaron dañinas, no se culpó a la terapia de plasma convaleciente (plasma no fraccionado o Ig purificadas) de eventos adversos.(28)

**2005 - Influenza  
2009**

La aparición de brotes de influenza (A/H5N1) en países como Egipto condujo a iniciativas ocasionales de terapia con plasma de convalecientes reportando buenos resultados. La infección por gripe A/H1N1 de 2009 dio lugar a casos muy graves y se propuso la terapia con plasma o la terapia con Ig hiperinmune como alternativa terapéutica, los reportes muestran cierta eficacia cuando se aplican de forma temprana (antes de los 5 días después de la exposición) al reducir las cargas virales y reducir la morbilidad asociada y la mortalidad.(29,30)h

**2005 - Chikunguña  
2006**

La Ig específica, obtenida del plasma de los isleños convalecientes de Isla Reunión (sitio del brote inicial de la enfermedad), se usó años después en niños que padecían infección en las islas del Caribe francés, sin embargo, los resultados no fueron apropiadamente publicados y se desconoce el impacto real de la maniobra.(26)

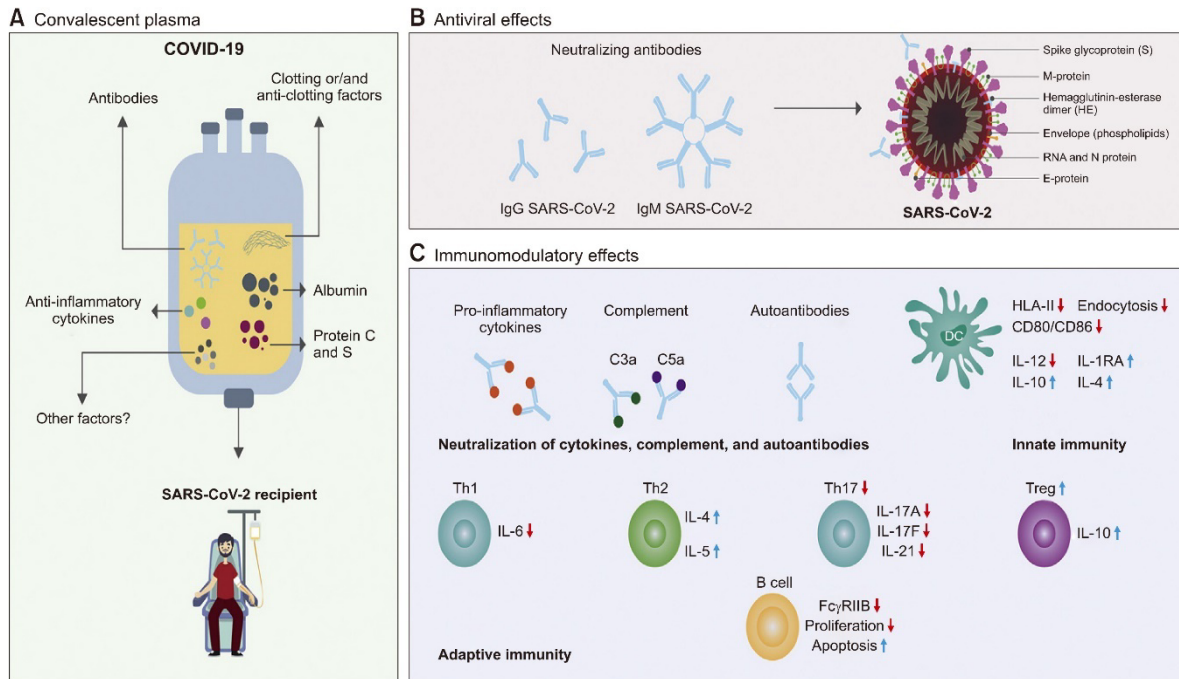
**2014 Ébola**

Un estudio informó el uso de plasma convaleciente además de un fármaco antiviral en dos pacientes; ambos se recuperaron sin secuelas notables (aunque uno de

ellos experimentó falla multiorgánica y requirió reemplazo renal), los autores concluyeron que el papel del plasma de convaleciente frente a otros cuidados de apoyo es difícil de delimitar. Sin embargo, hay otros estudios que reportan resultados favorables, por ello muchas naciones europeas y Estados Unidos ejecutaron protocolos para la recolección de plasma convaleciente de los recuperados de los brotes africanos como reservas estratégicas ante un brote fuera de las zonas endémicas de la enfermedad.(31,32)

Bajo estos resultados previos, desde enero de 2020, se comenzaron a utilizar técnicas de inmunoterapia adaptativa clásica que utilizan plasma convaleciente, con expectativa de mejorar los resultados clínicos en aquellos pacientes con enfermedad grave particularmente en las primeras series publicadas de pacientes con COVID-19; la resumen los efectos antivirales e inmunomoduladores atribuidos al plasma convaleciente específico contra SARS-CoV-2, estando entre los mecanismo de acción: Los anticuerpos presentes en el plasma que se adhieren al dominio de unión al receptor de la proteína spike 1 del virus, al dominio S1-N-terminal y a la subunidad S2, neutralizan su infectividad directamente. Ejerce también la activación del complemento, la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y/o la fagocitosis. Los anticuerpos no neutralizantes que se unen al virus también contribuyen a su efecto terapéutico.(33)

Figura 2. Efectos antivirales e inmunomoduladores del plasma convaleciente para COVID-19



Tomado de: Nashaat H et al, 2020.

Si bien los productos de plasma fraccionado (p. ej., globulina hiperinmune, mAbs) y/o la vacunación pueden ofrecer opciones terapéuticas duraderas, el plasma humano anti-SARS-CoV-2 era hasta fines de 2021 la única estrategia terapéutica que está disponible de inmediato para prevenir y tratar el COVID-19. Cabe destacar que los pacientes recuperados tienen títulos de anticuerpos variables debido a la edad, el recuento de linfocitos y los niveles de proteína C reactiva; y aproximadamente el 30% de los pacientes no tienen títulos elevados de anticuerpos neutralizantes.(34)

En un estudio, la producción de IgG contra la nucleoproteína (N) y la seroconversión pudieron detectarse los días 4 y 14 después del inicio de la enfermedad, respectivamente. Otro estudio registró la concentración más alta de IgM en el noveno día después del inicio, y el cambio de clase a IgG ocurrió en la segunda semana. Las citocinas antiinflamatorias, los factores de coagulación, los anticuerpos naturales, las defensinas, las pentraxinas y otras proteínas indefinidas obtenidas de donantes pueden proporcionar beneficios adicionales, como la

inmunomodulación.(33)

Los pacientes críticos con COVID-19 producen anticardiolipina IgA y anti-b2-glicoproteína I IgA e IgG, el plasma convaleciente puede neutralizar estos autoanticuerpos y reducir el riesgo de que los pacientes sufran eventos trombóticos (es decir, enfermedad similar al síndrome antifosfolípido), especialmente en pacientes críticamente enfermos. Además, algunos anticuerpos inhiben la cascada del complemento (es decir, C3a y C5a) y limitan la formación de inmunocomplejos. La literatura muestra que otros estudios han ilustrado que la IgG transferida por el plasma neutraliza las citocinas, como la interleucina (IL)-1b y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ). (35)

En Estados Unidos se ha otorgado una autorización para el uso de emergencia para plasma convaleciente de alto título entre pacientes hospitalizados con COVID-19. 19 que tienen inmunidad humoral alterada. Sin embargo, la evidencia disponible no respalda un papel claro para el plasma convaleciente en pacientes con enfermedad grave. La Asociación Estadounidense de Bancos de Sangre y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América recomiendan que se transfunda lo antes posible en el curso de la enfermedad (preferiblemente dentro de los tres días posteriores al diagnóstico) para obtener los mejores resultados, dado las observaciones en los estudios realizados.(36)

En la mayoría de los estudios no revelaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mortalidad, progresión de la enfermedad y tiempo de ingreso hospitalario, entre los pacientes tratados con plasma convaleciente y los grupos control, esto particularmente en los pacientes clasificados como COVID-19 grave.(37,38)

Dos ensayos clínicos de España y Holanda terminaron sus estudios prematuramente ya que el 50% y el 79% de los pacientes tenían títulos de anticuerpos neutralizantes cercanos a los de los donantes de plasma convaleciente, respectivamente; por lo tanto, no se obtendría ningún beneficio adicional de la transfusión de plasma convaleciente. No se observaron diferencias en la mortalidad,

la duración de la estancia hospitalaria o la gravedad de la enfermedad en el día 15. Los ensayos clínicos aleatorios más grandes del mundo, la Evaluación aleatoria de la terapia con COVID-19 (RECOVERY; ISRCTN50189673) y el Ensayo de plataforma adaptativa multifactorial, integrado y aleatorizado para ensayos de neumonía adquirida en la comunidad, de la Universidad de Oxford, evalúan continuamente a los pacientes con COVID-19. Con respecto al brazo de plasma convaleciente, los datos sobre pacientes asignados al azar a plasma convaleciente frente a atención estándar se evaluaron desde mayo de 2020 hasta el 15 de enero de 2021 y el análisis no mostró diferencias significativas en la mortalidad a los 28 días.(39,40) Piechotta et al, hizo una revisión de 20 estudios que compararon el plasma hiperinmune y el estándar de atención. En un análisis preliminar, no encontraron ningún beneficio en términos de mortalidad, tiempo de muerte o mejoría de los síntomas clínicos, concluyendo que no hay suficiente evidencia sobre eficacia y seguridad.(41)

Por el contrario, en una serie de casos, Shen et al, demostró una mejoría en los resultados en pacientes con enfermedad grave de COVID-19, tanto los síntomas como la duración de los mismos y las cargas virales.(42) Un ensayo controlado aleatorizado de Rasheed et al. indicó que la administración de CP redujo la duración de la enfermedad y el tiempo de recuperación y redujo las tasas de mortalidad.(43) Además, Abolghasemi et al, encontraron una mejora significativa en los resultados clínicos tras el tratamiento de la PC, en particular, en cuanto a la estancia hospitalaria y la necesidad de ventilación invasiva. También redujo la tasa de mortalidad, pero esto no fue estadísticamente significativo.(44) Además, Libster y sus colegas realizaron un ECA doble ciego y concluyeron que la transfusión temprana de CP de alto título [título de IgG superior a 1:1,000 contra la proteína pico (S) del SARS-CoV-2] a adultos mayores levemente infectados redujo la progresión de enfermedad de una manera dependiente de la dosis.(45) Estos resultados son similares a los resultados reportados por Salazar y colaboradores, encontraron que los pacientes transfundidos dentro de las 72 horas posteriores al ingreso hospitalario mostraron una tasa de mortalidad reducida a los 28 días en comparación con el grupo de control (pacientes no transfundidos).(46)

El estudio de plasma convaleciente más grande, el Programa de Acceso Expandido en EE. UU., fue diseñado para evaluar la seguridad. Los autores documentaron tasas de mortalidad a los 7 y 30 días en 35,322 pacientes adultos hospitalizados graves a críticos. Los datos generales sugirieron que la CP redujo la mortalidad; esta disminución de la mortalidad tenía una relación lineal con un tiempo más temprano hasta la transfusión (dentro de los 3 días posteriores al diagnóstico) y PC con títulos altos de Ab.(47) Dos metaanálisis han declarado incertidumbre sobre los beneficios de la CP para las personas ingresadas en el hospital con COVID-19.(38,48) Una revisión sistemática reciente de ensayos controlados aleatorizados no mostró diferencias estadísticamente significativas entre el grupo plasma convaleciente y los controles con respecto a la reducción de la mortalidad y la mejora de los resultados clínicos.(49) Sin embargo, algunos estudios no controlados y series de casos mostraron que plasma convaleciente puede ayudar a seleccionar pacientes para mejorar los síntomas clínicos, neutralizar y eliminar el virus y disminuir la mortalidad, especialmente cuando se administra temprano (dentro de los 10 días de la enfermedad). Sin embargo, se necesitan ensayos controlados aleatorizados de alta calidad para proporcionar más evidencia sobre el tiempo óptimo de administración, los títulos de Ab y las dosis para el uso óptimo y efectivo de plasma convaleciente.(50)

Los criterios de donación de plasma convaleciente se determinan por cada país, se comentan algunos tomados en cuenta en los ensayos clínicos:

- ✓ Pacientes con diagnóstico previo de COVID-19 con PCR confirmada o con historial clínico claro de síntomas
- ✓ Que hayan pasado 14 días desde su recuperación completa o al menos 14 días después de la evidencia de laboratorio para la eliminación del ácido ribonucleico viral del tracto respiratorio superior.
- ✓ Donantes sin antecedentes de transfusiones de sangre y mujeres donantes que nunca han estado embarazadas o que han resultado negativas para anticuerpos anti-HLA (antígeno leucocitario humano) /HPA (antígeno plaquetario humano) /HNA (antígeno neutrófilo humano) mediante un ensayo

validado

- ✓ Consentimiento informado
- ✓ Edad entre 18 y 65 años
- ✓ Peso no inferior a 50 kg.
- ✓ Cumplir los criterios estándar de donantes para la donación de sangre o plasma.(33,51)

Criterios donación de plasma convaleciente de la FDA:

- ✓ Evidencia de COVID-19 documentada por una prueba de laboratorio ya sea por una prueba de diagnóstico en el momento de la enfermedad o una prueba serológica positiva para anticuerpos contra el SARS-CoV-2 después de la recuperación
- ✓ Resolución completa de los síntomas al menos 14 días antes de la donación
- ✓ Donantes masculinos, o donantes femeninas que no han estado embarazadas, o donantes femeninas que se han hecho la prueba desde su embarazo más reciente y los resultados se interpretaron como negativos para anticuerpos HLA
- ✓ Títulos de anticuerpos neutralizantes contra el SARS-CoV-2, si están disponibles o se recomienda que los títulos de anticuerpos neutralizantes sean de al menos 1:160. Un título de 1:80 puede considerarse aceptable si no se dispone de una unidad compatible alternativa.(52)

#### Seguridad del plasma convaleciente y efectos adversos posibles

La reacción habitual a la transfusión de plasma, además de las preocupaciones específicas del plasma convaleciente, incluyen principalmente un aumento de la infección dependiente de anticuerpos, además de los eventos tromboembólicos. El tratamiento con plasma convaleciente con tecnologías de inactivación y reducción de patógenos puede minimizar aún más el riesgo de transfusión de virus.(53,54) En general, la infusión de CP se tolera bien y es raro observar eventos adversos graves relacionados con CP. Se debe prestar atención a los pacientes con enfermedades terminales en cuanto a la posible exacerbación de los síntomas de su enfermedad.(55)



## JUSTIFICACIÓN

### *Magnitud*

El COVID-19 es actualmente la principal causa de muerte en México, siendo nuestro país uno de los que presenta mayor letalidad del mundo.(7) Actualmente a pesar de disponer de vacunas altamente efectivas, una proporción importante de la población no ha sido vacunada o posee diversos factores de riesgo para desarrollar COVID-19 grave, en donde será necesario el disponer de un arsenal terapéutico que sea altamente efectivo para reducir la carga viral y mejoría clínica, limitando al máximo el deterioro y los eventos clínicos adversos como la ventilación mecánica o la muerte.(21) Ante la falta de evidencia científica sólida, el uso de plasma convaleciente se ha proscrito a investigación clínica en pacientes críticos, aunque muchos estudios reportaban beneficios clínicos de su uso de forma oportuna. (46)

### *Trascendencia*

La ejecución de este protocolo permitirá sumar evidencia científica sólida que permita continuar con la línea de investigación del uso de plasma convaleciente en COVID-19, esto particularmente en pacientes que suelen presentar comorbilidades crónicas como lo son la diabetes, hipertensión y obesidad, patologías frecuentes en la población mexicana, y que habitualmente no son considerados en estudios similares de otras poblaciones. La evidencia generada podrá ayudar a emitir recomendaciones sobre el uso o cese de empleo del plasma convaleciente, o bien, servir de bases para investigaciones prospectivas controladas al respecto.

### *Factibilidad*

El hospital de Especialidades del CMN siglo XXI es un centro de referencia nacional para la atención de pacientes COVID-19, y durante el inicio de la pandemia fue líder en el diseño de estrategias de manejo de la enfermedad, por tanto, se dispone de la suficiente población de estudio. Además, posee al personal médico con los conocimientos y habilidades necesarias para conducir esta investigación, sin que la ejecución represente un riesgo o costos adicionales para la institución.

### *Vulnerabilidad*

Al tratarse de un estudio retrospectivo, la mayor vulnerabilidad fue la de no completar el tamaño mínimo de muestra debido a que pudiéramos enfrentarnos a registros clínicos incompletos o carentes de la información requerida para este protocolo, sin embargo, considerando que el CMN siglo XXI busca mantener la calidad de la atención, habitualmente los registros clínicos se encuentran completos y con la información que se espera recolectar.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Ante brotes epidémicos y pandemias por agentes virales y ante la ausencia de tratamientos antivirales específicos, nació la terapia de plasma convaleciente desde hace más de 100 años, en todos los reportes se manifiestan experiencias positivas, permitiendo reducir las cargas virales y logrando la recuperación y limitación del daño en los pacientes; sin embargo, la mayoría de estos estudios son reportes de casos o series con bajo tamaño de muestra, por lo que suele cuestionarse el nivel de evidencia científica de tales estudios.(26)

En el caso particular de los coronavirus, durante la aparición del primer coronavirus SARS se documentó la experiencia de éxito del uso de plasma convaleciente, (28) por lo que inmediatamente ante el actual SARS-CoV-2 también fue utilizado el plasma convaleciente como medida terapéutica, reportándose como efectiva cuando se empleaba tempranamente a la aparición de síntomas. (46) Sin embargo, los estudios prospectivos a gran escala y los metaanálisis reportan que no hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mortalidad, progresión de la enfermedad y tiempo de ingreso hospitalario, entre los pacientes tratados con plasma convaleciente y los grupos control, esto particularmente en los pacientes clasificados como COVID-19 grave, aunque destacan que hace falta más estudios al respecto para poder emitir recomendaciones al respecto.(37,38)

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son los efectos clínicos en términos de supervivencia y días de estancia intrahospitalaria, del uso de plasma convaleciente en pacientes con COVID-19 en el Hospital de especialidades del CMN siglo XXI durante 2020?

## **OBJETIVOS**

### *Objetivo general*

Determinar los efectos clínicos (en términos de supervivencia y días de estancia intrahospitalaria) del uso de plasma convaleciente en pacientes con COVID-19 en el Hospital de especialidades del CMN siglo XXI durante 2020.

### *Objetivos específicos*

1. Describir las características generales y clínicas de los pacientes con COVID-19 que recibieron plasma convaleciente.
2. Calcular la supervivencia intrahospitalaria de los pacientes con COVID-19 que recibieron plasma convaleciente.
3. Calcular la tasa de letalidad de los pacientes con COVID-19 que recibieron plasma convaleciente.
4. Identificar la estancia hospitalaria media de los pacientes con con COVID-19 que recibieron plasma convaleciente.

## **HIPOTESIS DE TRABAJO**

Este estudio es de tipo exploratorio/descriptivo, por lo tanto, no se dispone de hipótesis de trabajo.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### *Características del lugar donde se realizó el estudio*

Instituto Mexicano del Seguro Social.

Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Dirección. Av. Cuauhtémoc 330, Doctores, Cuauhtémoc, 06720 Ciudad de México, CDMX

### *Diseño y tipo de estudio*

- Tipo de investigación: Clínica
- Por tipo de maniobra: Observacional
- Búsqueda de causalidad: Descriptivo
- Diseño: Transversal
- Captación de la información: Prolectivo
- Direccionalidad: Retrospectivo

### *Universo de estudio*

Población derechohabiente del IMSS del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

### *Población de estudio*

Población derechohabiente del IMSS del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS atendidos durante el 01 de marzo al 31 de diciembre de 2020 por COVID-19.

### *Cálculo del tamaño de muestra*

Esta es una investigación exploratoria/descriptiva, por tanto, se incluyeron la totalidad de casos revisados que cumplan con los criterios de selección para el periodo de estudio.

### *Muestreo*

Muestreo no probabilístico de tipo censal, incluyendo a todos los casos que cumplan criterios de selección.

### *Criterios de selección*

#### *Criterios de inclusión:*

Se incluyeron los registros de los pacientes que cumplieron con todos los siguientes criterios:

- Edad igual o mayor a 18 años cumplidos al ingreso hospitalario.
- Ambos sexos.
- Caso confirmado de COVID-19 mediante resultado positivo a una RT-PCR para virus SARS-CoV-2.
- Estancia hospitalaria entre el 01 de marzo al 31 de diciembre de 2020 en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.
- Haber recibido plasma convaleciente como parte del tratamiento contra la COVID-19.

#### *Criterios de exclusión*

Fueron excluidos los registros de los pacientes que cumplieron con alguno de los siguientes criterios:

- Edad menor a 18 años cumplidos al ingreso hospitalario.
- Pacientes trasladados de otras unidades médicas donde recibieran manejo hospitalario previamente por COVID-19.
- Casos en los que no se logró obtener la confirmación diagnóstica de COVID-19 mediante RT-PCR para virus SARS-CoV-2.

#### *Criterios de eliminación*

Fueron eliminados para el análisis final los registros de los pacientes que cumplieron con alguno de los siguientes criterios:

- Registros incompletos o ilegibles
- Traslado del paciente a otra unidad médica para continuar el manejo hospitalario de COVID-19.

*Definición de variables*

**VARIABLES INDEPENDIENTES**

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de Variable</b>	<b>Escala de Medición</b>	<b>Indicador</b>
<b>Sexo</b>	Sexo biológico del paciente	Recolectado del expediente clínico	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1: Masculino 2: Femenino
<b>Edad</b>	Diferencia entre la fecha del ingreso al protocolo y la fecha de nacimiento del paciente	Recolectado del expediente clínico al momento del ingreso	Cuantitativa	Continua	Años
<b>Comorbilidades</b>	Patologías concomitantes	Recolectado del expediente clínico al momento del ingreso	Cualitativa	nominal	1-Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) 2- Hipertensión arterial (HAS) 3- Enfermedad renal crónica 4- Asma/EPOC 5-Otras
<b>IMC</b>	Índice de masa corporal, cifra que	Recolectado del expediente	Cuantitativa	Continua	Kg/m <sup>2</sup>

	expresa el estado nutricional del paciente acorde a la relación entre peso y altura (IMC = peso/talla <sup>2</sup> )	clínico al momento del ingreso			
<b>Tabaquismo</b>	Consumo habitual de tabaco de forma cotidiana	Recolectado del expediente clínico al momento del ingreso	Cualitativa	Nominal dicotómica	1-Sí 2-No
<b>Días de evolución</b>	Tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas por COVID-19 y el ingreso a hospital	Recolectado del expediente clínico al momento del ingreso	Cuantitativa	discreta	Días
<b>Glucosa</b>	Determinación de glucosa sérica mediante química sanguínea	Recolectado del expediente clínico al momento del ingreso	Cuantitativa	Continua	mg/dL



<b>Creatinina</b>	Determinación de creatinina sérica mediante química sanguínea	Recolectado del expediente clínico al momento del ingreso	Cuantitativa	Continua	mg/dL
<b>DHL</b>	Determinación de deshidrogenasa láctica sérica mediante química sanguínea	Recolectado del expediente clínico al momento del ingreso	Cuantitativa	Continua	UI/L
<b>Ferritina</b>	Determinación de ferritina sérica mediante química sanguínea	Recolectado del expediente clínico al momento del ingreso	Cuantitativa	Continua	ng/mL
<b>Neutrófilos</b>	Cifra absoluta de neutrófilos en la biometría hemática	Recolectado del expediente clínico al momento del ingreso	Cuantitativa	Continua	Células/mm <sup>3</sup>
<b>Linfocitos</b>	Cifra absoluta de linfocitos en la biometría hemática	Recolectado del expediente clínico al momento del ingreso	Cuantitativa	Continua	Células/mm <sup>3</sup>

## VARIABLES DEPENDIENTES

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de Variable</b>	<b>Escala de Medición</b>	<b>Indicador</b>
<b>Ventilación mecánica</b>	Necesidad de uso de intubación y ventilación mecánica del paciente durante la estancia por COVID-19	Recolectado del expediente clínico	Cualitativa	Nominal dicotómica	1-Sí 2-No
<b>Estancia hospitalaria</b>	Tiempo transcurrido entre el ingreso y egreso hospitalario	Recolectado del expediente clínico	Cuantitativa	Discreta	Días
<b>Motivo de egreso</b>	Razón por la cual el paciente fue egresado	Recolectado del expediente clínico	Cualitativa	Nominal dicotómica	1-Mejoría 2-Muerte

### *Descripción general del estudio*

El presente proyecto de investigación fue sometido a valoración por los comités de ética e investigación en salud para evaluar que cumpla con los requisitos médicos, técnicos y éticos necesarios para su ejecución.

Una vez obtenida la aprobación por los comités, comenzó la etapa de recolección de la información, para lo cual se realizó la revisión de expedientes físicos y

electrónicos de pacientes cuyo diagnóstico de ingreso y/o egreso haya sido COVID-19 durante el 01 de marzo al 31 de diciembre de 2020. Se aplicaron los criterios de selección, recabando información de los casos que hayan recibido plasma convaleciente como manejo terapéutico contra la COVID-19 en su estancia hospitalaria. La información fue captada en una hoja de recolección de datos, para su posterior transcripción a una base de datos electrónica donde fue resguardada y se ejecutó posteriormente el análisis de datos.

La información fue resguardada en el equipo de cómputo del investigador principal, teniendo acceso a la misma solamente los investigadores integrantes de este protocolo.

Concluidos los análisis, los resultados fueron publicados en formato de tesis para la obtención de grado de especialidad médica, y un reporte técnico para el comité de Investigación.

#### *Análisis Estadístico*

Se utilizó estadística descriptiva con determinación de proporciones para las variables cualitativas, así como medidas de tendencia central cuando se agruparon y resumieron variables cuantitativas continuas; la distribución normal de los datos fue evaluada mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov (K-S).

Para el contraste de hipótesis se empleó la prueba de chi-cuadrada, o prueba exacta de Fisher cuando más del 20% de las casillas poseían recuentos menores a los esperados; en ambos casos se calcularon los intervalos de confianza al 95%.

El nivel de significación estadística mínimo a considerar en todas las pruebas fue de  $p \leq 0.05$ .

Todos los cálculos estadísticos fueron ejecutados mediante el software IBM SPSS versión 25 para Windows.

## ASPECTOS ÉTICOS

El presente protocolo de investigación fue sometido a evaluación y aceptación por el comité de ética en investigación y hasta ser aceptado se inició con su realización.

Este estudio pretende determinar los resultados clínicos (en términos de supervivencia y días de estancia intrahospitalaria) del uso de plasma convaleciente en pacientes con COVID-19 en el Hospital de especialidades del CMN siglo XXI durante 2020.

### **Riesgo del estudio:**

De acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, el riesgo de este proyecto corresponde a una **investigación SIN RIESGO (fracción I)** debido a que se ejecutó un estudio observacional, retrospectivo en donde únicamente se hizo recolección de información clínica con fines de investigación médica, sin recabarse información considerada como sensible o privada de los pacientes, y sin recolectar información que permita la identificación plena de los casos.

### **Apego a las normas éticas:**

Este estudio se ajustó a las normas éticas institucionales y a la Ley General de Salud en materia de experimentación en seres humanos, así como a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre los “Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos”. Además de acuerdo con los principios adoptados por la 18ª Asamblea Médica Mundial de Helsinki, Finlandia en junio de 1964, y enmendadas por la 29ª Asamblea Médica Mundial en Venecia, Italia, en octubre de 1983, por la 41ª Asamblea Mundial Hong Kong, en septiembre de 1989, en la 48ª Asamblea en Sudáfrica en 1996; y en la última 59ª Asamblea general de

la Asociación Médica Mundial en Seúl, en octubre de 2008 y sus enmiendas posteriores.

**Consentimiento informado:**

Acorde al del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación y debido a su naturaleza retrospectiva observacional, esta investigación se encuentra exenta de la solicitud de consentimiento informado.

**Contribuciones y beneficio a los participantes:**

Los participantes no recibieron ninguna contribución económica, en especie ni de otra índole.

**Balance riesgo/beneficio:**

No existe ningún riesgo para los participantes. El beneficio fue para la comunidad médico-científica ya que se pudo conocer los resultados clínicos del uso de plasma convaleciente en pacientes COVID-19.

**Confidencialidad:**

La participación en esta investigación es confidencial, y la información almacenada fue resguardada bajo las más estrictas medidas de seguridad, manteniéndose confidencialidad de toda la información, sin revelarse a terceros.

**Aspectos de Bioseguridad:**

El presente trabajo de investigación se apega a la NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, la cual establece los criterios para la ejecución de proyectos de

investigación para la salud en seres humanos publicada en el Diario Oficial de la Federación el 04 de enero de 2013.

No se realizó ningún procedimiento que pongan en riesgo la salud o la integridad física del personal de salud, o las y los derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social, o afecte al medio ambiente, evitando todo sufrimiento o daño innecesario físico o mental como lo dicta el código de Nuremberg 1947.

## **RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD**

### *Recursos humanos*

- Tesista: Médico residente de Medicina interna.
- Asesores de tesis:
  - Investigador principal: Médico No Familiar con especialidad en Medicina Interna.

### *Recursos materiales*

- Papelería y artículos de oficina:
  - 1 paquete de 100 hojas blancas
  - 1 bolígrafo
  - 1 lápiz
  - 1 sacapuntas
  - 1 computadora personal portátil
- Software:
  - IBM SPSS versión 25 para Windows
  - Microsoft Office versión 2019 para Windows.

### *Recursos financieros*

Los artículos de oficina, papelería y software fueron cubiertos por el grupo de investigadores

### *Factibilidad*

El hospital de Especialidades del CMN siglo XXI es un centro de referencia nacional para la atención de pacientes COVID-19, y durante el inicio de la pandemia fue líder en el diseño de estrategias de manejo de la enfermedad, por tanto, se dispone de la suficiente población de estudio.

No se requirió inversión monetaria, salvo algunos gastos de papelería que fueron cubiertos por el grupo de investigadores, los cuales también son expertos en el tema a investigar, generando información de alto valor para mejorar los procesos de atención médica.

## RESULTADOS

Se realizó el estudio a un total de 64 pacientes, de los cuales 21 (32.8%) fueron mujeres y 43 (67.2%) fueron hombres (Gráfico 1). La media de edad fue de 57.6 años, con una desviación estándar de 14 años (Tabla 1).

Gráfica 1. Distribución de sexo de la muestra

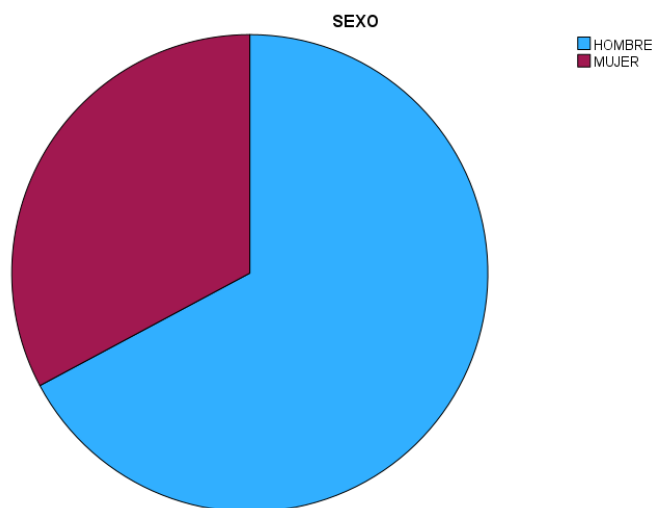


Tabla 1. Parámetros estadísticos y normalidad de edad

### Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra

		EDAD	
N		64	
Parámetros normales <sup>a,b</sup>	Media	57.61	
	Desv. estándar	14.003	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	.082	
	Positivo	.082	
	Negativo	-.058	
Estadístico de prueba		.082	
Sig. asin. (bilateral) <sup>c</sup>		.200 <sup>d</sup>	
Sig. Monte Carlo (bilateral) <sup>e</sup>	Sig.	.340	
	Intervalo de confianza al 95%	Límite inferior	.331
		Límite superior	.349

a. La distribución de prueba es normal.

b. Se calcula a partir de datos.

c. Corrección de significación de Lilliefors.

d. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.

e. El método de Lilliefors basado en las muestras 10000 Monte Carlo con la semilla de inicio 299883525.



En relación a la variable de índice de masa corporal, fue una media de 30.2 kg/m<sup>2</sup>, con una desviación estándar de 4.91kg/m<sup>2</sup>. De acuerdo a la OMS, hubo 6 pacientes (9.4%) con IMC normal, 33 (51.6%) con sobrepeso, 14 (21.9%) con obesidad grado I, 8 (12.5%) con obesidad grado II y 3 (4.7%) con obesidad grado III (Tabla 2).

Tabla 2. Parámetros de frecuencia de IMC

		IMC OMS			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	PESO NORMAL	6	8.8	9.4	9.4
	SOBREPESO	33	48.5	51.6	60.9
	OBESIDAD GRADO I	14	20.6	21.9	82.8
	OBESIDAD GRADO II	8	11.8	12.5	95.3
	OBESIDAD GRADO III	3	4.4	4.7	100.0
	Total	64	94.1	100.0	
Perdidos	Sistema	4	5.9		
Total		68	100.0		

### Características clínicas

Considerando las comorbilidades y factores de riesgo de la población en estudio, 24 pacientes (37.5%) tenían antecedentes de diabetes mellitus, 30 (46.9%) hipertensión arterial, 21 (32.8%) pacientes tenían antecedente de tabaquismo, y 9 (14.1%) presentaban enfermedad renal crónica terminal (tabla 3).

Tabla 3. Frecuencia de factores de riesgo y comorbilidades de la población de estudio.

Variable	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
<b>Diabetes mellitus</b>	24	37.5
<b>Hipertensión arterial sistémica</b>	30	46.9
<b>EPOC</b>	3	4.7
<b>Enfermedad renal crónica</b>	9	14.1
<b>Cáncer</b>	4	6.3
<b>Tabaquismo</b>	21	32.8

Los días de evolución promedio que cursaron los sujetos a su ingreso fueron de una mediana de 7 días, con un RIC de 5 días. Además, la mediana de tiempo de espera al inicio del tratamiento con plasma convaleciente fue de 5 días, con un RIC de 4 días. Cabe señalar que esta duración se debe a la información otorgada a los pacientes y familiares sobre el tratamiento y la autorización otorgada por los mismos de forma escrita, constatada en el expediente clínico; y la disponibilidad de dicho tratamiento.

De acuerdo a las variables cuantitativas continuas, obtenidas de las pruebas de laboratorio a su ingreso, en general presentaron los siguientes parámetros:

Leucocitos: mediana 7.9 cels/ $\mu$ l, RIC 6.73 cels/ $\mu$ l.

Hemoglobina: mediana 14.8 g/dl, RIC 2.73 g/dl.

Linfocitos: mediana 0.81 cels/ $\mu$ l, RIC 0.54 cels/ $\mu$ l.

Neutrófilos: mediana 6.73 cels/ $\mu$ l, RIC 7.11 cels/ $\mu$ l.

Glucosa: mediana 121 mg/dl, RIC 120 mg/dl

Creatinina: mediana 0.85 mg/dl, RIC 0.33 mg/dl

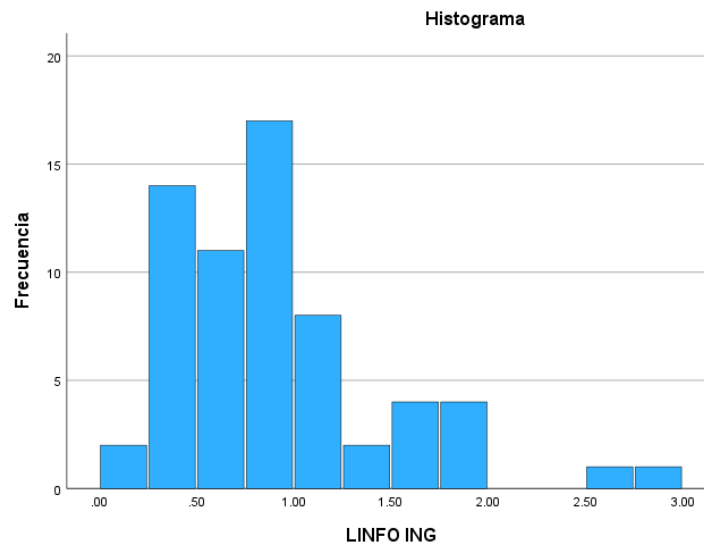
DHL: mediana 428 mg/dl, RIC 162 mg/dl

Ferritina: mediana 998 mg/dl, RIC 1041 mg/dl.

Llama la atención la presencia de linfopenia al ingreso en la mayoría de los sujetos, sin embargo no se encontró asociación con el desenlace estudiado. (Gráfica 2).

Se evaluaron asociaciones entre el nivel de estos valores a su ingreso con la evolución, teniendo como desenlace la muerte, y se encontró una asociación significativa con niveles elevados de ferritina (rango promedio de 39.27 en los sujetos fallecidos vs 27.87 en los que sobrevivieron) (tabla 9).

Gráfica 2. Frecuencia de recuento de linfocitos al ingreso.



Con respecto al desenlace clínico a su egreso, hubo 38 (59.4%) pacientes que egresaron por mejoría y 26 (40.6%) por defunción (Tabla 4 y 5). Aquellos que recibieron ventilación mecánica invasiva fueron 27 pacientes (42.2%). En el análisis de asociación de desenlace con el uso de VMI, la mortalidad fue superior en aquellos que requirieron ventilación mecánica invasiva (85.2%), que en aquellos que no recibieron VMI (8.1%), con una significancia estadística (tabla 6).

Teniendo en cuenta los días de estancia, la distribución de esta variable no fue normal, por lo que la mediana fue de 13.5 días, con rango intercuartil de 8 días (Tabla 7). Al comparar los pacientes que tuvieron ventilación mecánica contra los que no, se realizó U de Mann-Whitney, obteniendo un rango promedio de 40.31 en pacientes que requirieron intubación, y el rango promedio de 26.8 en aquellos que no tuvieron ventilación mecánica, con una  $p=0.004$  (tabla 8). Aunque es de importancia destacar que algunos pacientes aun con requerimiento de oxígeno, fueron egresados a su domicilio con esta terapia; sin embargo, no se pudo determinar a aquellos pacientes ni la duración de tratamiento.

Tabla 4. Porcentaje de pacientes, en relación al desenlace clínico.

<b>EGRESO</b>					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	MEJORA	38	55.9	59.4	59.4
	DEFUNCIÓN	26	38.2	40.6	100.0
	Total	64	94.1	100.0	
Perdidos	Sistema	4	5.9		
Total		68	100.0		

Tabla 5. Porcentaje de pacientes que recibieron ventilación mecánica invasiva

<b>VMI</b>					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	SI	27	39.7	42.2	42.2
	NO	37	54.4	57.8	100.0
	Total	64	94.1	100.0	
Perdidos	Sistema	4	5.9		
Total		68	100.0		

Tabla 6. Asociación entre ventilación mecánica y egreso (desenlace clínico).

<b>Pruebas de chi-cuadrado</b>					
	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	38.445 <sup>a</sup>	1	<.001		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	35.316	1	<.001		
Razón de verosimilitud	42.984	1	<.001		
Prueba exacta de Fisher				<.001	<.001
Asociación lineal por lineal	37.844	1	<.001		
N de casos válidos	64				

a. 0 casillas (0.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 10.97.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Gráfico 3. Relación entre ventilación mecánica y desenlace clínico

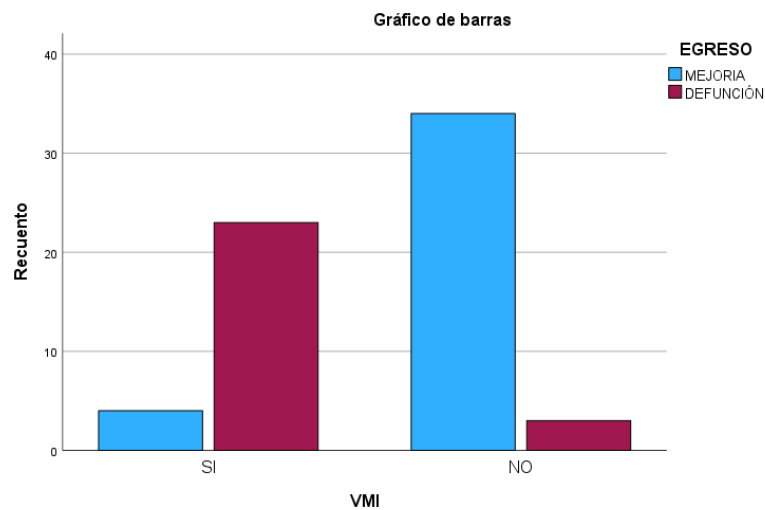


Tabla 7. Rangos de los días de estancia en relación a los pacientes que recibieron ventilación mecánica.

	VMI	N	Rango promedio	Suma de rangos
DIAS DE ESTANCIA	SI	27	40.31	1088.50
	NO	37	26.80	991.50
	Total	64		

Tabla 8. Prueba de U de Mann-Whitney para días de estancia vs ventilación mecánica invasiva.

**Estadísticos de prueba<sup>a</sup>**

	DIAS DE ESTANCIA
U de Mann-Whitney	288.500
W de Wilcoxon	991.500
Z	-2.875
Sig. asin. (bilateral)	.004

a. Variable de agrupación: VMI

Tabla 9. Prueba de U de Mann-Whitney para niveles de ferritina y egreso (desenlace clínico).

**Estadísticos de prueba<sup>a</sup>**

	FERRITINA ING
U de Mann-Whitney	318.000
W de Wilcoxon	1059.000
Z	-2.406
Sig. asin. (bilateral)	.016

a. Variable de agrupación:  
DESENLACE

## DISCUSIÓN

Durante la historia de la medicina, en el contexto de la aplicación de plasma convaleciente en aquellos pacientes con enfermedades emergentes, en el intento de disminuir los efectos deletéreos que éstas ocasionan, incluyendo la mortalidad; se han hecho diferentes ensayos clínicos y algunos, como es este el caso, análisis observacional posterior a la administración de dicho tratamiento, con el fin de obtener datos contundentes para determinar el beneficio de otorgar el tratamiento de forma oportuna.

Se conoce que desde que Estados Unidos otorgó la autorización para el uso de emergencia para plasma convaleciente en pacientes hospitalizados con COVID-19, se han implementado diferentes protocolos de los cuales han resultado de diferentes conclusiones. A pesar de ello, no termina de dilucidarse la utilidad real general del plasma convaleciente.

En este estudio de 64 pacientes, se describen generalidades de la población, que como se comentó, abarcó una población con características variadas, que en la mayoría de las variables no tenían distribución normal. En el estudio de Rasheed AM et al, tuvo una mediana de edad de 50 años, el estudio de Vallejo Ugalde tuvo una media de 51 y en nuestro estudio fue menos similar, con media de 57 años. Generalmente los ensayos marcan que una administración temprana de la aplicación de plasma convaleciente mejora sustancialmente los síntomas y los resultados de supervivencia, sin embargo en nuestro estudio, no es factible dicha medición, sin embargo, no se encontró alguna diferencia significativa entre el tiempo de administración y mortalidad.

Esta descripción no apoya los hallazgos encontrados en aquellos estudios que comentan el beneficio de la administración temprana del plasma convaleciente en pacientes con COVID-19. Tampoco hubo asociación con el resto de variables, a excepción de los pacientes que recibieron ventilación mecánica invasiva, que tuvieron mayor número de días de estancia hospitalaria. Así también se resalta que hubo diferencia significativa en los niveles de ferritina comparando los sujetos que

fallecieron a los que egresaron por mejoría (tabla 9). Dado que en la literatura se enfatiza en los marcadores de severidad, en este estudio se confirma que los niveles de ferritina pudieran predecir el desenlace fatal.



## **CONCLUSIONES**

De acuerdo con este estudio, se observó asociación entre el uso de la ventilación mecánica invasiva y niveles de ferritina elevadas con mayor mortalidad, en concordancia con estudios previos en otras poblaciones que recibieron terapia con plasma convalescente.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	2022			2023					2024		
	JU L- JU N	JU N- DIC	EN E- FE B	MA RZ O	AB R- MA Y	JU N- SE PT	OC T- NO V	DIC	EN E	FE B	MA R
REVISION DE BIBLIOGRAFIA	R										
DELIMITACION DEL TEMA	R										
ELABORACION DEL PROTOCOLO		R	R	R							
EVALUACION POR EL CEI Y CLIS No 501 PARA SU AUTORIZACIÓN				R	R						
RECOLECCION DE INFORMACION						R	R	R			
ANALISIS DE RESULTADOS									R		
PUBLICACION DE RESULTADOS										R	R
INFORME TECNICO DE CIERRE											R

R: realizado, P: programado.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wang H, Li X, Li T, Zhang S, Wang L, Wu X, et al. The genetic sequence, origin, and diagnosis of SARS-CoV-2. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(9):1629–35.
2. Han Q, Lin Q, Jin S, You L. Coronavirus 2019-nCoV: A brief perspective from the front line. *J Infect*. 2020;
3. Lukassen S, Chua RL, Trefzer T, Kahn NC, Schneider MA, Muley T, et al. SARS -CoV-2 receptor ACE 2 and TMPRSS 2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells. *EMBO J*. 2020;39(10).
4. Cronología de la respuesta de la OMS a la COVID-19 [Internet]. 2020 [citado el 28 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/29-06-2020-covidtimeline>
5. COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [Internet]. 2022 [citado el 20 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
6. The Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [Internet]. Baltimore: Johns Hopkins University & Medicine; 2020 [citado el 1 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/>
7. Coronavirus (COVID-19) - Comunicado Técnico Diario [Internet]. Ciudad de México: Secretaria de Salud; 2020 [citado el 18 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/documentos/nuevo-coronavirus-2019-ncov-comunicado-tecnico-diario>
8. Han Y, Yang H. The transmission and diagnosis of 2019 novel coronavirus infection disease (COVID-19): A Chinese perspective. *J Med Virol*. 2020;jmv.25749.
9. Wu JT, Leung K, Leung GM. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *Lancet*. 2020;395(10225):689–97.
10. Kucharski AJ, Russell TW, Diamond C, Liu Y, Edmunds J, Funk S, et al. Early dynamics of transmission and control of COVID-19: a mathematical

- modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2020;
11. Xu X-W, Wu X-X, Jiang X-G, Xu K-J, Ying L-J, Ma C-L, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ.* 2020;368:m606.
  12. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020;101623.
  13. Azer SA. COVID-19: pathophysiology, diagnosis, complications and investigational therapeutics. *New Microbes New Infect.* 2020;37(M):100738.
  14. Hu Z, Song C, Xu C, Jin G, Chen Y, Xu X, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci.* 2020;63(5):706–11.
  15. Chung M, Bernheim A, Mei X, Zhang N, Huang M, Zeng X, et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-NCoV). *Radiology.* 2020;295(1):202–7.
  16. Kostoulas P, Eusebi P, Hartnack S. Diagnostic Accuracy Estimates for COVID-19 Real-Time Polymerase Chain Reaction and Lateral Flow Immunoassay Tests With Bayesian Latent-Class Models. *Am J Epidemiol.* 2021;190(8):1689–95.
  17. Yüce M, Filiztekin E, Özkaya KG. COVID-19 diagnosis —A review of current methods. *Biosens Bioelectron.* 2021;172:112752.
  18. Lineamiento para la atención de pacientes por COVID-19 [Internet]. Ciudad de México: Secretaría de Salud; 2020 [citado el 15 de mayo de 2021]. Disponible en: [https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2020/04/Lineamiento\\_Clinico\\_COVID-19\\_CCINSHAE\\_14022020.pdf](https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2020/04/Lineamiento_Clinico_COVID-19_CCINSHAE_14022020.pdf)
  19. Violi F, Pastori D, Cangemi R, Pignatelli P, Loffredo L. Hypercoagulation and Antithrombotic Treatment in Coronavirus 2019: A New Challenge. *Thromb Haemost.* 2020;120(06):949–56.
  20. Secretaría de Salud. Lineamiento para la prevención y mitigación de COVID-

- 19 en la atención del embarazo, parto, puerperio y de la persona recién nacida. Ciudad de México: Gobierno de México; 2021.
21. Guía clínica para el tratamiento de la COVID-19 en México. Ciudad de México: Gobierno de México; 2021.
  22. Garraud O. Use of convalescent plasma in Ebola virus infection. *Transfus Apher Sci* . 2017;56(1):31–4.
  23. Shahani L, Singh S, Khardori NM. Immunotherapy in clinical medicine: historical perspective and current status. *Med Clin North Am*. 2012;96(3):421–31.
  24. 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.
  25. Young MK, Nimmo GR, Cripps AW, Jones MA. Post-exposure passive immunisation for preventing measles. *Cochrane database Syst Rev*. 2014;2014(4):CD010056.
  26. 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(1):39.
  27. Shayan S, Bokaeian M, Shahrivar MR, Chinikar S. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. *Lab Med*. 2015;46(3):180–9.
  28. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw F-M, Lim WS, et al. The Effectiveness of Convalescent Plasma and Hyperimmune Immunoglobulin for the Treatment of Severe Acute Respiratory Infections of Viral Etiology: A Systematic Review and Exploratory Meta-analysis. *J Infect Dis*. 2015;211(1):80.
  29. Hohenadl C, Wodal W, Kerschbaum A, Fritz R, Howard MK, Farcet MR, et al. Hyperimmune intravenous immunoglobulin containing high titers of pandemic H1N1 hemagglutinin and neuraminidase antibodies provides dose-dependent protection against lethal virus challenge in SCID mice. *Virology*. 2014;11(1):70.
  30. Ortiz JR, Rudd KE, Clark D V., Jacob ST, West TE. Clinical research during

- a public health emergency: a systematic review of severe pandemic influenza management. *Crit Care Med.* 2013;41(5):1345–52.
31. Gutfraind A, Meyers LA. Editor's choice: Evaluating Large-scale Blood Transfusion Therapy for the Current Ebola Epidemic in Liberia. *J Infect Dis.* 2015;211(8):7.
  32. Kraft CS, Hewlett AL, Koepsell S, Winkler AM, Kratochvil CJ, Larson L, et al. Editor's choice: The Use of TKM-100802 and Convalescent Plasma in 2 Patients With Ebola Virus Disease in the United States. *Clin Infect Dis An Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2015;61(4):502.
  33. Nashaat H-AH, Anani M, Attia FM. Convalescent plasma in COVID-19: renewed focus on the timing and effectiveness of an old therapy. *Blood Res.* 2022;57(1):6–12.
  34. 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;130(6):2757–65.
  35. Piechotta V, Iannizzi C, Chai KL, Valk SJ, Kimber C, Dorando E, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;2021(5).
  36. Migo W, Boskovic M, Likic R. The development of biologics to target SARS-CoV2: Treatment potential of antibodies in patient groups with poor immune response. *Curr Res Pharmacol Drug Discov.* 2021;2:100064.
  37. Zhang X, Xi L, PANG F, DU Y, YUAN Q, SHI M, et al. Convalescent Plasma in the Treatment of Severe COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran J Public Health.* 2020;
  38. Yang P, Wang J, Zheng R, Tan R, Li X, Liu X, et al. Convalescent plasma may not be an effective treatment for severe and critically ill covid-19 patients: A Systematic Review & Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Hear Lung.* 2022;53:51–60.
  39. Abani O, Abbas A, Abbas F, Abbas M, Abbasi S, Abbass H, et al. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19

- (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397(10289):2049–59.
40. 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*. el 28 de abril de 2020;117(17):9490–6.
  41. Piechotta V, Chai KL, Valk SJ, Doree C, Monsef I, Wood EM, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. *Cochrane database Syst Rev*. 2020;7(7):CD013600.
  42. 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.
  43. Rasheed AM, Fatak DF, Hashim HA, Maulood MF, Kabah KK. 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(3):357–66.
  44. Abolghasemi H, Eshghi P, Cheraghali AM, Imani Fooladi AA, Bolouki Moghaddam F, Imanizadeh S, et al. Clinical efficacy of convalescent plasma for treatment of COVID-19 infections: Results of a multicenter clinical study. *Transfus Apher Sci*. 2020;59(5):102875.
  45. Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, Coviello S, Bianchi A, Braem V, et al. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. *N Engl J Med*. 2021;384(7):610–8.
  46. Salazar E, Perez KK, Ashraf M, Chen J, Castillo B, Christensen PA, et al. Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients with Convalescent Plasma. *Am J Pathol*. 2020;190(8):1680–90.
  47. Focosi D, Anderson AO, Tang JW, Tuccori M. Convalescent Plasma Therapy for COVID-19: State of the Art. *Clin Microbiol Rev*. 2020;33(4).
  48. Bansal V, Mahapure KS, Mehra I, Bhurwal A, Tekin A, Singh R, et al. Mortality Benefit of Convalescent Plasma in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med*. 2021;8.

49. Wang Y, Huo P, Dai R, Lv X, Yuan S, Zhang Y, et al. Convalescent plasma may be a possible treatment for COVID-19: A systematic review. *Int Immunopharmacol.* 2021;91:107262.
50. Roback JD, Guarner J. Convalescent Plasma to Treat COVID-19. *JAMA.* 2020;323(16):1561.
51. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Díaz Martínez JP, Kum E, Qasim A, Zeraatkar D, et al. Antibody and cellular therapies for treatment of covid-19: a living systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2021;n2231.
52. Food and Drugs Administration. Recommendations for Investigational COVID-19 Convalescent Plasma [Internet]. 2020 [citado el 23 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-applications-inds-cber-regulated-products/recommendations-investigational-covid-19-convalescent-plasma>
53. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet .* 2020;395(10223):470–3.
54. Rajendran K, Krishnasamy N, Rangarajan J, Rathinam J, Natarajan M, Ramachandran A. Convalescent plasma transfusion for the treatment of COVID-19: Systematic review. *J Med Virol.* 2020;92(9):1475–83.
55. Sun M, Xu Y, He H, Zhang L, Wang X, Qiu Q, et al. A potentially effective treatment for COVID-19: A systematic review and meta-analysis of convalescent plasma therapy in treating severe infectious disease. *Int J Infect Dis.* 2020;98:334–46.



## ANEXOS

Anexo I. Hoja de recolección de datos



### INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPÚLVEDA”  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

**Protocolo: RESULTADOS CLÍNICOS DEL USO DE PLASMA CONVALECIENTE EN PACIENTES CON COVID-19 EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI DURANTE EL AÑO 2020.**

Caso	Sexo	Edad	Comorbilidades	IMC	Días de evolución	Tabaquismo	Glucosa	Creatinina	DHL	Ferritina	Neutrófilo	Linfocito	Ventilación Mecánica	Estancia Hospitalaria	Motivo egreso
1															
2															
3															
4															
5															
6															
7															
9															
10															
11															
12															
13															
14															
15															
16															
17															
18															
18															
20															