

UNIVERSIDAD JUÁREZ AUTÓNOMA DE TABASCO

División Académica De Ciencias De La Salud



**“Eficacia y seguridad de la administración de plasma
convaleciente obtenido por donación de sangre total en
pacientes con COVID-19”**

**Tesis que para obtener el grado de la
Maestría en Ciencias Biomédicas**

Presenta

Priscila Edith Escobedo Sánchez

Directores

Dr. Jorge Luis Ble Castillo

Dr. Ibis De La Cruz Hernández

Villahermosa, Tabasco.

Mayo, 2023



ACTA DE REVISIÓN DE TESIS

En la ciudad de Villahermosa Tabasco, siendo las 09:00 horas del día 09 del mes de mayo de 2023 se reunieron los miembros del Comité Sinodal (Art. 71 Núm. III Reglamento General de Estudios de Posgrado vigente) de la División Académica de Ciencias de la Salud para examinar la tesis de grado titulada:

"Eficacia y seguridad de la administración de plasma convaleciente obtenido por donación de sangre total en pacientes con COVID-19"

Presentada por el alumno (a):

Escobedo	Sánchez	Priscila Edith
Apellido Paterno	Materno	Nombre (s)

Con Matricula

2	0	1	E	5	7	0	0	8
---	---	---	---	---	---	---	---	---

Aspirante al Grado de:

Maestro en Ciencias Biomédicas

Después de intercambiar opiniones los miembros de la Comisión manifestaron **SU APROBACIÓN DE LA TESIS** en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

COMITÉ SINODAL

Dr. Jorge Luis Blé Castillo
Dr. Ibis de la Cruz Hernández
Directores de Tesis

Dr. Crystell Guadalupe Guzmán León

Dr. Viridiana Olvera Hernández

Dr. Jorge Luis Ble Castillo

Dr. Manuel Alfonso Baños González

Dr. Xavier Miguel Boldo León



**UNIVERSIDAD JUÁREZ
AUTÓNOMA DE TABASCO**

"ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE"



División
Académica
de Ciencias de
la Salud

Jefatura
del Área de
Investigación



Villahermosa, Tabasco, 26 de mayo de 2023

Of. No. 0491/DACS/JI

ASUNTO: Autorización de impresión de tesis

C. Priscila Edith Escobedo Sánchez
Maestría en Ciencias Biomédicas
Presente

Comunico a Usted, que autorizo la impresión de la tesis titulada **"Eficacia y seguridad de la administración de plasma convaleciente obtenido por donación de sangre total en pacientes con COVID-19"** con índice de similitud **19%** y registro del proyecto **No. JI-PG-160**; previamente revisada y aprobada por el Comité Sinodal, integrado por los profesores investigadores Dra. Crystell Guadalupe Guzmán Priego, Dra. Viridiana Olvera Hernández, Dr. Jorge Luis Blé Castillo, Dr. Manuel Alfonso Baños González y el Dr. Xavier Miguel Boldo León, Lo anterior para sustentar su trabajo recepcional de la **Maestría en Ciencias Biomédicas**, donde fungen como Directores de Tesis: la Dr. Jorge Luis Ble Castillo y el Dr. Ibis de la Cruz Hernández.

Atentamente

Dra. Mirian Carolina Martínez López
Directora



C.c.p.- Dr. Jorge Luis Blé Castillo.- Director de Tesis
C.c.p.- Dr. Ibis de la Cruz Hernández.- Director de tesis
C.c.p.- Dra. Crystell Guadalupe Guzmán priego.- Sinodal
C.c.p.- Dra. Viridiana Olvera Hernández.- Sinodal
C.c.p.- Dr. Jorge Luis Blé Castillo.- Sinodal
C.c.p.- Dr. Manuel Alfonso Bañon González.- Sinodal
C.c.p.- Dr. Xavier Miguel Boldo León.- sinodal
C.c.p.- Archivo
DC'MCML/DC'OGMF/lkrd*

Miembro CUMEX desde 2008

**Consortio de
Universidades
Mexicanas**
UNA ALIANZA DE CALIDAD POR LA EDUCACIÓN SUPERIOR

Av. Crnel. Gregorio Méndez Magaña, No. 2938-A,
Col. Tamulté de las Barrancas,
C.P. 86150, Villahermosa, Centro, Tabasco
Tel.: (993) 3581500 Ext. 6360, e-mail: investigacion.dacs@ujat.mx

www.dacs.ujat.mx

DIFUSION DACS

DIFUSION DACS OFICIAL

@DACSDIFUSION

UNIVERSIDAD JUÁREZ AUTÓNOMA DE TABASCO
División Académica de Ciencias de la Salud

Carta de Cesión de Derechos

En la ciudad de Villahermosa Tabasco a 12 de diciembre del 2022 el que suscribe Priscila Edith Escobedo Sánchez del programa de la Maestría en Ciencias Biomédicas con número de matrícula 201E57008 adscrito a la División Académica de Ciencias de la Salud, manifiesta que es autor intelectual del presente Trabajo de Tesis bajo la dirección del: Dr. Jorge Luis Blé Castillo y el Dr. Ibis De la Cruz Hernández, cede los derechos del trabajo titulado: "Eficacia y seguridad del plasma convaleciente obtenido por donación de sangre total en pacientes con COVID-19", a la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco para su difusión con fines Académicos y de Investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficos o datos del trabajo sin el permiso expreso del autor y/o asesor del trabajo. Este puede ser obtenido escribiendo a la siguiente dirección: priscila.escobedo.s@gmail.com, si el permiso se otorga el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

Priscila Edith Escobedo Sánchez

Nombre y Firma





DEDICATORIAS

A mi hijo, Luis Emiliano, por su amor y paciencia en momentos que no compartimos mientras me esforzaba por mi crecimiento profesional y un bien mayor para ambos, que espero sea motivo de inspiración a lograr lo que te propongas cuando seas grande. Eres mi esperanza en un mejor futuro.

A mi Madre por su cariño y aliento. El ejemplo de esfuerzo y resiliencia que me has dado es el que me ha llevado a perseverar en mis metas y sueños.

A Abue Elenita, la mejor abuela del mundo, fuerte pilar en mi vida. Gracias por todas las veces que diste de tu esfuerzo para que yo pudiera cumplir mis objetivos.

A Ali, eres el mejor equipo y parte importante de la culminación de este proyecto personal. Gracias por tu amor.



AGRADECIMIENTOS

A mis queridos directores de tesis el Dr. Jorge Luis Ble Castillo por su invaluable guía en lo metodológico y demostración de pasión a la investigación, pero sobre todo por su apoyo moral y valiosos consejos, y el Dr. Ibis De La Cruz por su amable paciencia en mi estadía en el hospital y por su motivación a enfrentar las dificultades encontradas.

A la Dra. Rita García Rivera, entusiasta de la investigación, por su amabilidad en abrirnos las puertas del Hospital General de Zona No. 46; a la Q.F.B. Yolanda Mendoza García, el Q.C. Iván Sánchez Yedra, Q.F.B Mateo Castillo, Q.F.B. Pablo Ramos por el apoyo técnico, así como al personal del Banco de Sangre que recibió a los donadores voluntarios y a todos los integrantes del equipo de atención COVID-19 por su hospitalidad y compañerismo, quienes heroicamente cumplían su misión de salvar vidas al mismo tiempo que facilitaban nuestra investigación. A la Dra. María Victoria García Vidrios por su asesoría en hematología durante el protocolo. Al personal del Centro Estatal de Hemoterapia por proporcionar unidades de plasma fresco congelado. A los donadores altruistas que brindaron no solo su tiempo, sino la voluntad de ayudar desinteresadamente a un enfermo.

A la Dra. Crystell G. Guzmán Priego, la Dra. Viridiana Olvera Hernández, y el Dr. Carlos A. Tovilla Zárate, quienes formaron parte de mi comité tutorial por sus aportaciones en este proyecto.



A la Dra. Meztli Ramos García y al Dr. Carlos García Vázquez del laboratorio de Bioquímica de Enfermedades Metabólicas quienes me apoyaron en lo académico y con cuya instrucción amable logré terminar la redacción del presente trabajo.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



ÍNDICE

LISTA DE TABLAS Y FIGURAS	I
ABREVIATURAS.....	II
GLOSARIO.....	IV
RESUMEN	V
ABSTRACT	VI
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Aspectos generales de COVID-19	1
1.2. Estrategias terapéuticas propuestas para COVID-19	3
1.3. Generación de la inmunidad con plasma convaleciente en infecciones virales y posibles mecanismos en COVID-19	4
1.4. Antecedentes	5
1.4.1. Uso de PC en infecciones virales	5
1.4.2. Uso de PC en COVID-19	6
1.4.3. Seguridad de la transfusión del PC.....	7
2. JUSTIFICACIÓN	9
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
4. HIPÓTESIS	11
5. OBJETIVOS	12
5.1. Objetivo General	12
5.2. Objetivos específicos	12
6. MATERIAL Y MÉTODOS.....	13
6.1. Sujetos del estudio.....	13
6.2. Criterios de inclusión.....	13
6.3. Criterios de exclusión.....	13
6.4. Diseño de estudio y tratamiento.....	14
6.4.1. Selección de donadores convalecientes de COVID-19	15
6.4.2. Obtención de sangre total de pacientes convalecientes de COVID-19.....	16
6.4.3. Obtención, fraccionamiento y conservación de plasma de pacientes convalecientes de COVID-19.....	16
6.5. Evaluación de la eficacia del PC en pacientes con COVID-19.....	16



6.6. Evaluación de la seguridad del PC en pacientes con COVID-19.....	17
6.7. Determinaciones bioquímicas	17
6.8. Recolección de datos.....	17
6.9. Análisis estadístico.....	18
6.10. Consideraciones éticas	18
7. RESULTADOS	20
7.1. Características de los participantes	20
7.2. Efecto de la administración de PC sobre la supervivencia en pacientes con COVID-19	23
7.3. Efecto de la administración de PC sobre la severidad de la enfermedad en pacientes con COVID-19	23
7.3.1. Regresión logística.....	26
7.4. Seguridad de la administración de PC en pacientes con COVID-19.....	26
8. DISCUSIÓN	27
8.1. Efecto de la administración de PC sobre la mortalidad en pacientes con COVID-19.....	27
8.3. Seguridad de la administración de PC en pacientes con COVID-19.....	31
8.4. Panorama epidemiológico actual de COVID-19.....	32
9. CONCLUSIONES.....	34
10. RECOMENDACIONES	34
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35
12. ANEXOS	41



LISTA DE TABLAS Y FIGURAS

TABLAS	Página
Tabla 1. Características de los participantes	20
FIGURAS	
Figura 1. Representación esquemática de los componentes del plasma convaleciente y sus mecanismos de acción	5
Figura 2. Diseño de estudio y protocolo	13
Figura 3. Análisis de supervivencia realizado desde el inicio de la transfusión hasta 21 días	21
Figura 4. Efecto de los diferentes tratamientos con plasma convaleciente sobre el grado de severidad en pacientes con COVID 19 mediante la escala de progresión clínica COVID-19 de la OMS	23



ABREVIATURAS

AcN	Anticuerpo Neutralizante
CO-RADS	Covid-19 Radiological Scale (Escala de Evaluación Radiológica en COVID-19)
COVID-19	Coronavirus Disease 19
EAG	Efectos Adversos Graves
EAM	Efectos Adversos Moderados
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
ECMO	Extracorporeal Membrane Oxygenation (Oxigenación por Membrana Extracorpórea)
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
MERS	Middle East Respiratory Syndrome (Síndrome Respiratorio de Oriente Medio)
NT	No transfundidos
OMS	Organización Mundial de la Salud
PaO ₂ /FiO ₂	Presión arterial de oxígeno / fracción inspirada de oxígeno
PC	Plasma Convaleciente
PE	Plasma Estándar
RECOVERY	Randomised Evaluation of COVID-19 thERapY (Evaluación Aleatoria de la terapia Covid-19)
RT-PCR	Real Time Polymerase Chain Reaction (Reacción en Cadena de la Polimerasa en Tiempo Real)
SARS	Severe Acute Respiratory Syndrome (Síndrome Respiratorio Agudo Grave)
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Grave)
SDRA	Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo



SOFA	Sequential Organ Failure Assessment (Evaluación de Fallo Orgánico Secuencial)
SpO2	Saturación Parcial de Oxígeno
TAC	Tomografía Axial Computarizada

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



GLOSARIO

Anticuerpos	Glucoproteínas del tipo gamma globulina segregados por los linfocitos para combatir infecciones virales o bacterianas que afecten al organismo.
Paciente Convaleciente de COVID-19	Paciente recuperado de COVID-19 con cuadro leve o asintomático, manejado fuera del hospital y con PCR-RT para SARS-Cov-2 de control negativo a los 21-60 días.
Paciente grave por COVID-19	Paciente quien cursa con infección por SARS-CoV-2, dificultad respiratoria, una SatO ₂ < 90% sin O ₂ , que mejora con uso de oxígeno suplementario por puntas nasales, mascarilla con reservorio o ventilación mecánica no invasiva y cuenta con imagen por tomografía axial computada de Neumonía compatible con COVID-19 CORADS 5 o 6.
Plasma convaleciente	Plasma fresco obtenido de un paciente recuperado de COVID-19 con RT-PCR de control negativo, para uso terapéutico en pacientes graves o muy graves por COVID-19. Se puede obtener por plasmaféresis o por donación de sangre total, cumpliendo siempre con lo establecido en la NOM-253-SSA-01-2012 para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos.
Plasma Estándar	Plasma fresco congelado de un paciente que no ha padecido COVID-19 obtenido por donación de sangre total.



RESUMEN

Introducción: Durante la pandemia de COVID-19 surgieron diversas estrategias para el manejo de la enfermedad, incluidos los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos como el plasma convaleciente (PC). El uso de PC se sugirió debido a los resultados benéficos mostrados al tratar otras enfermedades virales. **Objetivo:** Determinar la eficacia y seguridad de la administración de PC obtenido de sangre total en pacientes con COVID-19. **Métodos:** Ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego y paralelo en pacientes con COVID-19 del HGZ No. 46. Los sujetos se separaron en tres grupos para recibir transfusión de 400 ml de PC o 400 ml de plasma estándar (PE) y un grupo no transfundido (NT). Los pacientes recibieron además el tratamiento médico estándar disponible para COVID 19. El seguimiento de los sujetos se llevó a cabo diariamente desde el ingreso hasta el día 21. **Resultados.** El PC no mejoró la curva de supervivencia en las formas moderadas y graves de COVID-19, ni disminuyó el riesgo de mortalidad comparado con PE y NT. Solo 2 pacientes presentaron urticaria como reacción transfusional que remitió tras la administración de antihistamínicos. **Conclusiones:** El tratamiento con PC no mejoró la supervivencia de los pacientes graves. El PC es seguro para su administración pues no se reportaron reacciones transfusionales graves. Se recomienda medir las concentraciones de anticuerpos en PC para estudios futuros.

Palabras Clave: COVID-19, eficacia, plasma convaleciente, seguridad, supervivencia.



ABSTRACT

Introduction: During the COVID-19 pandemic, various strategies for managing the disease arose, including drug and non-drug treatments such as convalescent plasma (CP). The use of CP was suggested due to the beneficial results shown in treating other viral diseases. **Objective:** To determine the efficacy and safety of the administration of CP obtained from whole blood in patients with COVID-19. **Methods:** Randomized, double-blind, parallel, controlled clinical trial in patients with COVID-19 from HGZ No. 46. Subjects were separated into three groups to receive transfusion of 400 ml of PC or 400 ml of standard plasma (SP) and a non-transfused group (NT). Patients also received the standard available medical treatment for COVID 19. Subjects were followed up daily from admission to day 21. **Results.** PC did not improve the survival curve in moderate and severe forms of COVID-19, nor did it decrease the risk of mortality compared to SP and NT. Only 2 patients presented rash as a transfusion reaction that resolved after the administration of antihistamines. **Conclusions:** Treatment with PC did not improve the survival of critically ill patients. PC is safe for administration as no serious transfusion reactions have been reported. Measurement of antibody concentrations in PC is recommended for future studies.

Keywords: COVID-19, efficacy, convalescent plasma, safety, survival.



1. INTRODUCCIÓN

1.1. Aspectos generales de COVID-19

A finales del 2019 surgieron los primeros casos de COVID-19 en humanos en Wuhan, China. Las autoridades sanitarias chinas identificaron como agente causal de este brote a un nuevo tipo de virus de la familia Coronaviridae, posteriormente denominado SARS-CoV-2 (Abdullahi *et al.*, 2020). Los coronavirus causan infecciones animales y humanas, con transmisión zoonótica. En los humanos, los coronavirus ocasionan cuadros respiratorios leves similares al resfriado común, hasta cuadros más graves como los producidos por los virus del Síndrome Respiratorio Agudo Grave (SARS) y del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) (Paules, Marston, & Fauci, 2020). Durante el 2002 hubo un brote de SARS en una provincia de China que ocasionó 8,098 casos de infección, con una letalidad del 9.5% en 26 países, desde entonces no se ha vuelto a detectar en humanos (Christian, Poutanen, Loutfy, Muller, & Low, 2004). La Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó desde septiembre de 2012 más de 2,400 casos de MERS-CoV con una letalidad del 34% (Sampathkumar, 2014).

Es probable que al igual que otros brotes causados por coronavirus, la fuente primaria de infección del COVID-19 sea de origen animal. Se relacionó al murciélago como reservorio del virus, aunque se mantienen investigaciones en curso acerca del animal hospedador, donde se propone al pangolín y otros mamíferos (P. Zhou *et al.*, 2020). Se desconoce el modo de transmisión del virus de la fuente animal al humano, pero es probable que se deba al contacto directo con animales infectados o sus secreciones (Hussain, Kaler, Tabrez, Tabrez, & Tabrez, 2020). La vía de transmisión en humanos es a través de las secreciones de personas infectadas, principalmente por contacto directo con gotas respiratorias de más de 5 micras, capaces de transmitirse a distancias de hasta 2 metros, y el contacto de las manos o fómites contaminados con estas secreciones con la mucosa de la boca, nariz y ojos (Hung, 2003). Durante el brote de SARS-CoV-1 de 2003 se logró detectar el virus en el aire de las habitaciones de pacientes hospitalizados y mediante modelos



matemáticos, se sugirió que la vía aérea era la ruta de transmisión de la infección (Yu, Wong, Chiu, Lee, & Li, 2005).

El periodo de incubación medio es de 5-6 días, con un amplio rango de 0 a 24 días (Guan *et al.*, 2020). Inicialmente se calculó que la aparición de los síntomas después de la infección fue de 7.5 ± 3.4 días en los primeros 425 casos en China durante enero 2020 (Q. Li *et al.*, 2020). La duración de COVID-19 desde el inicio de los síntomas hasta la recuperación es de 2 semanas, cuando la enfermedad ha sido leve y hasta 6 semanas cuando ha sido grave o crítica. En un estudio italiano la duración entre el inicio y final de los síntomas fue de 27.5 días (D'Ardes *et al.*, 2020). El tiempo entre el inicio de síntomas hasta la aparición de síntomas graves como la hipoxemia es de 1 semana y de 2-8 semanas hasta que se produce el fallecimiento (WHO, 2020b). Los pacientes deben cumplir ciertos criterios para considerarse curados de la fase activa de la enfermedad, como lo son el alta hospitalaria o terminación de la cuarentena; temperatura normal durante más de 3 días, resolución de los síntomas respiratorios; mejoría sustancial de las imágenes de lesiones exudativas en la tomografía computarizadas de tórax y 2 pruebas RT-PCR negativas consecutivas separadas por al menos 1 día (Lan *et al.*, 2020).

Actualmente, se ha detectado la presencia SARS-CoV-2 en muestras nasofaríngeas y orofaríngeas a partir del cuarto día del inicio de los síntomas mediante la técnica de RT-PCR (Holshue *et al.*, 2020). También se observaron pruebas positivas en pacientes un día previo al inicio de los síntomas, lo que sugiere que un paciente infectado puede potencialmente ser contagioso antes de ser sintomático. Los pacientes sintomáticos infectados presentan en su mayoría una alta carga viral, entre 10^4 y 10^8 copias de genoma/ml por muestra nasofaríngea o de saliva, (Pan, Zhang, Yang, Poon, & Wang, 2020). En pacientes que tienen un curso leve de infección, el pico de la carga viral en muestras nasales y orofaríngeas ocurre durante los primeros 5-6 días del inicio de síntomas y prácticamente desaparece al día 10 (To *et al.*, 2020). Aunque en algunos pacientes se detecta el virus posterior al día 10, la carga viral es de 100-1,000 veces menor, lo cual sugiere una baja capacidad de transmisión en estos días (Zou *et al.*, 2020).



La infección por SAR-CoV2 produce síndrome de distrés respiratorio agudo y se asoció con admisión a las unidades de cuidados intensivos y alta mortalidad (Huang *et al.*, 2020)

1.2. Estrategias terapéuticas propuestas para COVID-19

Desde el inicio de la enfermedad y dada la emergencia de la situación, las instituciones de salud mundial permitieron el empleo de sustancias que potencialmente tuvieran efectos sobre esta enfermedad, tal es el caso de la hidroxycloroquina y la cloroquina, inmunomoduladores utilizados para tratar la malaria, que fueron muy usadas al inicio de la pandemia porque algunos estudios *in vitro* sugerían que eran eficaces para reducir la replicación viral en otras infecciones, como el coronavirus asociado al SARS (CoV) y el MERS-CoV (Colson, Rolain, & Raoult, 2020), además de tener una fácil penetración a los tejidos, en especial el pulmón (M. Wang *et al.*, 2020). Se inició su uso aun sabiendo el riesgo de eventos adversos, dado que se emitieron recomendaciones de vigilar a los pacientes con electrocardiogramas de rutina para descartar el desarrollo de prolongación del intervalo QT o bradicardia e interrogatorio directo para buscar la aparición de trastornos o deterioro visual o mental (Cortegiani, Ingoglia, Ippolito, Giarratano, & Einav, 2020). La mayoría de los ensayos que evaluaron su posible beneficio no estudiaron pacientes con comorbilidades y enfermedades cardiovasculares donde el riesgo de arritmia es el mayor (Kamp, Hamdan, & January, 2020). Así mismo la cloroquina incrementa la probabilidad de ectopia y arritmias ventriculares letales (Oren *et al.*, 2020). Aunque se encontró que el uso de estos fármacos no se asocia con un mayor índice de mortalidad corregida, se propuso evitarlos debido a su extrema cardiotoxicidad (Mittal *et al.*, 2021).

La azitromicina se ha utilizado en combinación con hidroxycloroquina en búsqueda de la desaparición de la carga viral mediante PCR de exudado nasal, en cuyos resultados, a los 6 días de la inclusión al estudio el 100% de los pacientes tratados negativizaron la prueba, mientras que los que solo recibieron hidroxycloroquina, el 57.1% fueron negativos. Los autores concluyeron que estos compuestos podrían



ser útiles como quimioprofilaxis, especialmente para los trabajadores de la salud (Gautret *et al.*, 2020). Posteriormente se reanalizaron los datos de este ensayo y asociaron a la azitromicina con reducción de los días de estancia hospitalaria y disminución del riesgo de ser transferido a terapia intensiva o muerte además de ser eficaz en la eliminación del virus (Gautret, Hoang, Lagier, & Raoult, 2021). Después de varios estudios se encontró que el uso de azitromicina se asoció con una reducción en la mortalidad y los días de ventilación en otras infecciones virales. Sin embargo, la evidencia de su uso en COVID-19 es escasa, de baja calidad y se ha evaluado en estudios observacionales retrospectivos en combinación con hidroxiclороquina, que no ha demostrado proporcionar ningún beneficio (Echeverría-Esnal *et al.*, 2021).

De igual manera, la ivermectina fue aceptada sobre las bases de un efecto *in vitro* sobre la replicación viral, sin embargo, también se demostró que carece de eficacia para el tratamiento de esta enfermedad (Samaddar, Grover, & Nag, 2020).

El Remdesivir se estudió paralelamente a principios de 2020, permitiendo el uso concomitante lopinavir–ritonavir, interferones y corticoesteroides, sin encontrar asociación con beneficios clínicos estadísticamente significativos. Sin embargo, la reducción numérica en el tiempo a la mejoría clínica en aquellos tratados precozmente requiere confirmación en estudios más grandes (Y. Wang *et al.*, 2020).

Hasta el momento, no existe un tratamiento específico y/o eficaz para la enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19), sin embargo, otra estrategia terapéutica es el plasma convaleciente.

1.3. Generación de la inmunidad con plasma convaleciente en infecciones virales y posibles mecanismos en COVID-19

El fundamento para el empleo del plasma convaleciente (PC) para tratar una determinada enfermedad se basa en el concepto de inmunidad pasiva. Por inmunidad pasiva se entiende la protección que un individuo puede tener frente a una determinada enfermedad tras la recepción de anticuerpos procedentes de

personas previamente infectadas, los cuales pueden ser protectores y neutralizantes (Keller & Stiehm, 2000). El PC es una fuente de anticuerpos neutralizantes. Existe un reporte de casos de pacientes graves donde se observó un incremento de la titulación de anticuerpos determinados previo y posterior a la transfusión en 5 de 10 pacientes, en uno no fue posible su cuantificación y en los restantes 4 pacientes, permanecieron al mismo nivel postransfusión de PC (Duan *et al.*, 2020). Se han propuesto vías inmunológicas como la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, la activación del complemento, la producción de proteínas inmunomoduladores que median la fagocitosis como mecanismos a través de los cuales el PC podría ejercer un efecto terapéutico en los pacientes con COVID-19. También algunas citoquinas antiinflamatorias podrían mitigar el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, el cual es la principal causa de mortalidad por neumonía y síndrome de distrés respiratorio asociado a COVID-19 (Rojas *et al.*, 2020).

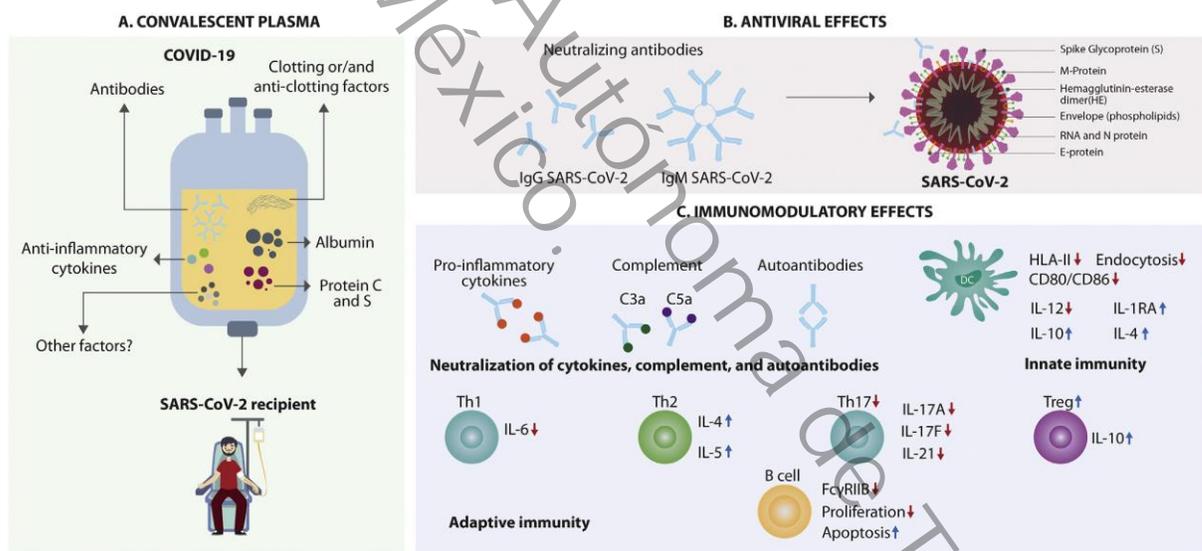


Figura 1. Representación esquemática de los componentes del plasma convalescente y sus mecanismos de acción. Tomada de (Rojas *et al.*, 2020).

1.4. Antecedentes

1.4.1. Uso de PC en infecciones virales

El PC ha sido objeto de una creciente atención, especialmente a raíz de epidemias a gran escala. Se ha empleado PC como tratamiento empírico durante los brotes de



SARS (Cheng *et al.*, 2005); del virus de Ébola en 2014 y en 2015 (Burnouf & Seghatchian, 2014); y para el tratamiento del coronavirus que provoca el MERS (Arabi *et al.*, 2016). En un estudio, se empleó sangre total convaleciente en vez de PC debido a la falta de dispositivos de recolección de aféresis (Sahr *et al.*, 2017), por lo que recolectar sangre total y fraccionar los plasma es una metodología posible. Posterior a estos brotes epidemiológicos no se presentaron más investigaciones con metodologías mejoradas que pudiera aclarar su eficacia y seguridad.

1.4.2. Uso de PC en COVID-19

Los principales reportes sobre la administración de PC como tratamiento para COVID-19 al momento no aportan claridad sobre los efectos que tiene en la evolución clínica de estos pacientes. En una serie de casos realizado en Shenzhen, China de enero a marzo del 2020 en 5 pacientes se demostró una disminución de la temperatura, de la carga viral, del índice SOFA, cambios favorables en la PaO₂/FiO₂ y mejoría de la imagen tomográfica a partir del tercer día de la transfusión con PC. Sin embargo, algunas limitaciones de este trabajo fueron el escaso número de pacientes y el diseño del estudio que no incluyó ningún grupo control (Shen *et al.*, 2020).

En una revisión sistemática de abril 2020 se incluyen cinco estudios con un total de 27 pacientes se encontró que el PC podría reducir la mortalidad en pacientes críticos, disminuir los síntomas clínicos, aumentar los títulos de anticuerpos neutralizantes y disminuir la presencia del SARS-CoV-2 en la mayoría de los pacientes (Rajendran *et al.*, 2020).

En un ensayo clínico abierto, multicéntrico, aleatorizado realizado en 7 centros médicos en Wuhan, China, que incluyó 103 participantes con COVID-19 confirmado y en condición grave o potencialmente mortal, a quienes se administró PC además del tratamiento estándar (n = 52) o tratamiento estándar (n = 51), estratificados por la gravedad de la enfermedad. Los resultados de este estudio mostraron que no se



observó una mejoría clínica significativa de los pacientes hasta los 28 días de observación. Sin embargo, también este estudio estuvo limitado por la terminación temprana del ensayo y porque los participantes se encontraban en una condición de extrema gravedad (L. Li *et al.*, 2020).

Un estudio piloto realizado en México informó que la infusión de PC a 10 pacientes con COVID-19 grave, mejoró la función respiratoria y favoreció el curso clínico de la enfermedad. Debido al escaso número de participantes, los autores también consideraron la necesidad de desarrollar un ensayo clínico controlado de esta herramienta terapéutica que pudiera ser útil, segura y asequible para un mayor número de pacientes, en comparación con otros tratamientos de alto costo (Olivares-Gazca J C, 2020).

En un ensayo clínico, aleatorizado, controlado, sin enmascaramiento en el que participaron 16,287 pacientes enrolados, y quienes recibieron PC o cuidados estándares. La mortalidad al día 28 en este estudio no presentó diferencia significativa entre los dos grupos. No tuvo efecto en la proporción de pacientes dados de alta dentro de los 28 días. No hubo diferencias significativas en la proporción de pacientes sin ventilación mecánica invasiva y que progresaron a la ventilación mecánica invasiva o muerte (RECOVERY, 2021).

1.4.3. Seguridad de la trasfusión del PC

En cuanto a la seguridad de la terapia transfusional, independientemente de la indicación, la administración de plasma siempre está ligada al riesgo de que ocurran reacciones adversas postransfusionales que pueden ser inmediatas o tardías (Raval, Griggs, & Fleg, 2020).

Las reacciones inmediatas son ocasionadas por hipersensibilidad a las proteínas plasmáticas que pueden producir desde fiebre, prurito, urticaria, escalofrío, hipotensión, hasta situaciones muy graves como un choque anafiláctico, así como una lesión pulmonar aguda producida por la transfusión conocida como TRALI o



sobrecarga de volumen del sistema cardiovascular conocida como TACO; puede haber también reacción alérgica al citrato (Semple, Rebetz, & Kapur, 2019).

En un estudio previo con participantes graves se registraron 2 reacciones transfusionales leves consideradas por eritema facial que se autolimitó, y no reportaron reacciones transfusionales graves (Duan *et al.*, 2020). Aunque no se conoce con exactitud el riesgo de la administración de PC en el tratamiento del COVID-19, en una revisión sistemática se encontró que la mayoría de los estudios no informaron el grado de los eventos adversos después de la transfusión de PC. Dos estudios informaron que los participantes experimentaron eventos adversos, que presumiblemente eran de grado 3 o 4. En un estudio de casos se informó de un participante que presentó fiebre moderada de 38.9 °C. Otro estudio informó de un caso de choque anafiláctico grave. Cuatro estudios informaron la ausencia de eventos adversos moderados (EAM) o graves en 19 participantes. Seis estudios informaron de que no se produjeron eventos adversos graves. Se tiene poca evidencia de que las transfusiones tengan un mayor riesgo de efectos adversos (Piechotta *et al.*, 2020). En otra revisión sistemática de 17 estudios (35,944 participantes) se registraron 63 muertes, 13 probablemente relacionadas con la transfusión. Hubo 146 efectos adversos graves (EAG) dentro de las cuatro horas y 1,136 EAG dentro de los siete días posteriores a la transfusión. Los EAG observados predominantemente fueron alérgicos, respiratorios, trombóticos, tromboembólicos y cardíacos (Chai *et al.*, 2020).

Además de esto, un artículo multicéntrico con 5,000 pacientes estudió la seguridad del PC en pacientes con COVID-19, encontrando un riesgo bajo para reacciones adversas relacionadas a la transfusión ya que la incidencia de todos los EAG, incluida la tasa de mortalidad (0,3%), en las primeras 4 horas después la transfusión fue <1% (Michael J. Joyner *et al.*, 2020). Por lo anterior, se debe hacer una estricta hemo vigilancia durante y posterior a la transfusión.



2. JUSTIFICACIÓN

La importancia de la terapia con PC radica en la rapidez de su efecto, que es en promedio de 72 horas, con lo que se podría disminuir los días de intubación y de estancia en la unidad de cuidados intensivos. Reportes de series de caso refieren lograr extubar a los pacientes o incluso progresarlos al uso simple de oxígeno con puntas nasales en dicho tiempo. Sin embargo, se requiere de un protocolo con mayor control de las variables para poder responder estas interrogantes. Múltiples publicaciones a nivel internacional indican que los resultados con el uso de plasma de pacientes convalecientes, puede ser una modalidad de tratamiento potencialmente útil para el COVID-19 sin embargo hasta la fecha, no existe un consenso sobre los beneficios de esta terapia que confirmen plenamente su eficacia y seguridad. Esto, se ha debido a la falta de un grupo control adecuado, al tamaño reducido de muestra y a carencias en el desarrollo metodológico. Nuestra investigación es factible ya que se cuenta con la infraestructura, los materiales e insumos necesarios para la obtención del PC y con suficientes pacientes donadores posibles. En el presente trabajo se propone un estudio aleatorizado, doble ciego considerando pacientes con moderada gravedad e incluyendo un grupo control adecuado donde el plasma se obtendrá por donación de sangre total, siendo considerada como una medida de emergencia ante la falta de un tratamiento específico para la enfermedad.



3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Hasta finales de 2020 se han confirmado 32.1 millones casos, de los cuales 980,031 han sido defunciones de esta nueva enfermedad en todo el mundo. (WHO (2020a). En nuestro país, de acuerdo con la Dirección General de Epidemiología, al 14 de octubre 2020 se han confirmado 829,396 casos, de los cuales 84,898 fueron defunciones con una tasa de mortalidad de 10.2%. Para el estado de Tabasco se reportan 33,275 casos confirmados y 2,972 defunciones (México, 2020). Estas muertes pueden continuar, a pesar de los esfuerzos por tratarlos con las mejores medidas disponibles, pues la enfermedad acompañada de comorbilidades tiende a generar complicaciones. Se estima que entre 75%-80% de quienes contraigan la enfermedad leve serán sintomáticos, 20%-25% se tendrán que hospitalizar por alguna situación y un 5%-8% requerirá de soporte ventilatorio.

A pesar de que se estaban llevando a cabo investigaciones para la producción de vacunas y que dos habían recibido aprobación en Estado Unidos, así como, aprobación condicionada en varios otros países, aún había barreras para su pronta implementación, como estándares regulatorios, problemas logísticos y propiedades intrínsecas del almacenamiento que limitarían su administración masiva.

Debido a que para la actual enfermedad Covid-19 no existe una terapia específica y quedan vacíos en el conocimiento sobre la administración de plasma de pacientes convalecientes surgió la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la eficacia y seguridad del plasma convaleciente obtenido de sangre total en pacientes con COVID-19?



4. HIPÓTESIS

El uso de plasma de pacientes convaleciente obtenido a partir de sangre total disminuye el índice de mortalidad y los grados de severidad en pacientes con COVID-19.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo General

Determinar la eficacia y la seguridad de la administración de plasma convaleciente obtenido de sangre total en pacientes con COVID-19.

5.2. Objetivos específicos

1. Obtener el plasma de sujetos convaleciente de Covid-19.
2. Caracterizar la población de estudio con base en los criterios de selección establecidos.
3. Determinar el efecto de la administración de PC sobre el índice de mortalidad en pacientes con COVID-19.
4. Determinar el efecto de la administración de PC sobre el grado de severidad en pacientes con COVID-19.
5. Identificar la presencia de efectos adversos por la administración del PC en paciente con COVID-19.



6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. Sujetos del estudio

La población de estudio estuvo compuesta por pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) por COVID-19, que ingresaron al Hospital General de Zona (HGZ) No. 46 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) de Villahermosa, Tabasco, del 1° de febrero al 30 de octubre de 2021.

6.2. Criterios de inclusión

Se incluyeron participantes que tuvieran una edad mayor a 18 años, con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 confirmado por RT-PCR positivo en hisopado nasofaríngeo, con presencia de SDRA con una saturación parcial de oxígeno (SpO₂) \leq 94% y/o requerimiento de oxígeno suplementario, así como evidencia radiológica al ingreso de afección pulmonar con clasificación CORADS 5 o 6 por tomografía computarizada (TC) de tórax.

6.3. Criterios de exclusión

Se excluyeron aquellos pacientes con prueba negativa para COVID-19, con CORADS $<$ 5 por TC de tórax, mujeres embarazadas o lactando; con diagnóstico de infección bacteriana, fúngica o tuberculosis; hemodiálisis o con diálisis peritoneal; insuficiencia hepática; insuficiencia cardíaca; diagnóstico oncológico con pronóstico de vida $<$ 3 meses; antecedente de reacción alérgica a la transfusión; enfermedad pulmonar obstructiva crónica con uso de oxígeno domiciliario; presencia de serología positiva para VIH, hepatitis B y C; y diagnóstico de enfermedades autoinmunes.



6.4. Diseño de estudio y tratamiento

El presente estudio es un ensayo clínico, controlado, aleatorizado, doble ciego y paralelo. De un total de 211 pacientes hospitalizados, se aleatorizaron 42 pacientes para recibir los tratamientos con PC o PE y además se revisaron 37 expedientes clínicos de pacientes con las mismas características pero que no recibieron ninguna transfusión (Figura 2) definiéndose a como sigue:

- No trasfundidos (NT, n=37) quienes solo recibieron el tratamiento médico estándar.
- Plasma Estándar (PE, n=19) plasma donado por personas que no han sido infectadas por el SARS-CoV-2 obtenido por donación de sangre total.
- Plasma convaleciente (PC, n=23) obtenido por donación de sangre total.

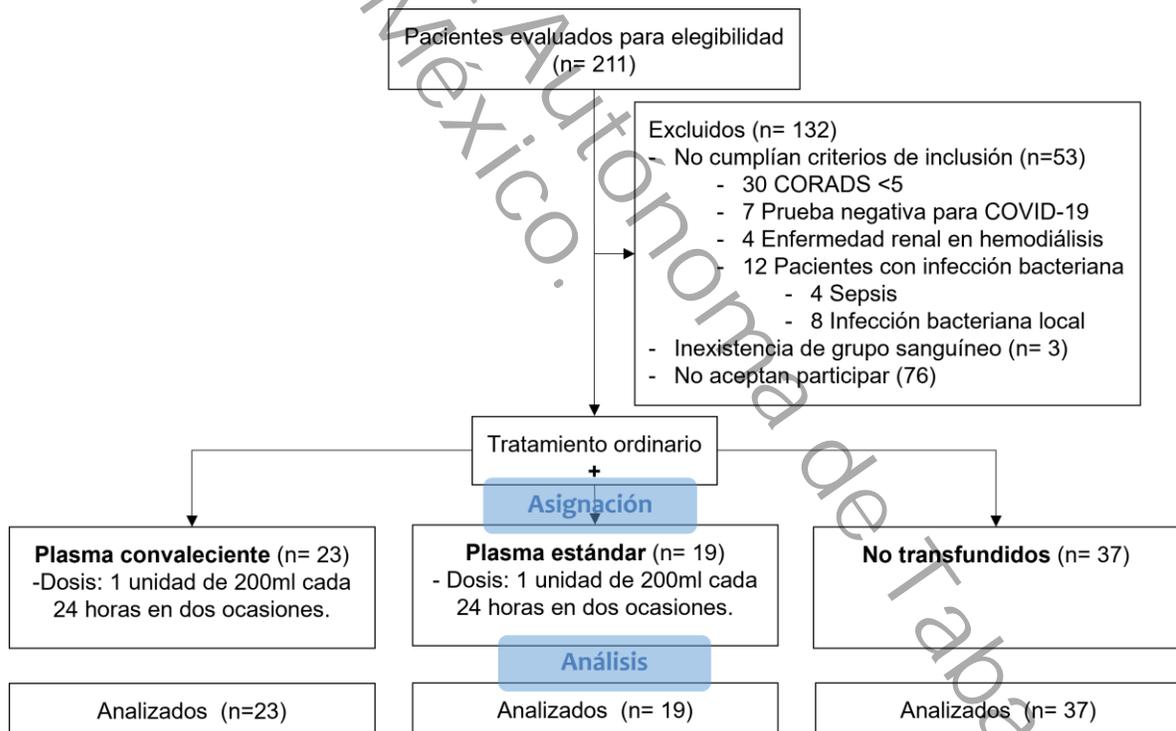


Figura 2. Diseño de estudio y protocolo.

La aleatorización se llevó a cabo mediante la generación de números al azar por computadora en el sitio de internet random.org. Los pacientes enrolados en los



grupos PC y PE fueron transfundidos con 200 ml de plasma ABO compatible vía intravenosa en una hora, en dos ocasiones separadas por 24 horas (2 unidades). Todos los sujetos recibieron además el tratamiento ordinario para los síntomas presentados individualmente, de acuerdo con la mejor evidencia disponible al momento y la guía de procedimientos para los pacientes con COVID 19 (WHO, 2021). La requisición de la transfusión del plasma de estudio la realizó un médico responsable del protocolo de investigación.

Se registraron los datos basales, considerado como día 0 y a partir de la primera transfusión de plasma se continuó el seguimiento durante los días 3, 5, 7, 14 y 21. La terminación del seguimiento fue hasta el día de mejoría clínica y alta o alta voluntaria o pérdida del seguimiento hasta el día 21 o fallecimiento.

6.4.1. Selección de donadores convalecientes de COVID-19

Se enlistaron pacientes recuperados de COVID-19 de entre 18 a 65 años, hombres o mujeres, sin historial de embarazo, ni transfusión, que fueron diagnosticados por PCR-RT positivo de hisopado nasofaríngeo. Los donadores de PC cumplieron 21 días hasta un máximo de 60 días de haber iniciado síntomas leves y manejados fuera del hospital, asintomáticos al momento de la donación, con una posterior prueba PCR-RT de control negativa para considerarse recuperados de la fase aguda de la enfermedad.

Se les realizó evaluación médica como donador altruista incluyendo toma de signos vitales, exploración física respiratoria y criterios de selección de la NOM-253-SSA-01-2012 para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos. Todos los donadores firmaron consentimiento informado para participar. Se tomó muestra para realizar citometría hemática, grupo sanguíneo ABO-Rh, Antígeno de superficie para Hepatitis B, Virus de Hepatitis C, VIH 1 y 2, Chagas, Sífilis y *Brucella abortus* y determinación de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 para proceder a la donación.



6.4.2. *Obtención de sangre total de pacientes convalecientes de COVID-19*

Todo el procesamiento se realizó en el banco de sangre del HGZ No. 46. A cada donador se le asignó número de bolsa de recolección cuádruple con anticoagulante citrato fosfato dextrosa (Grifolds®). Posteriormente, se instaló al donante en el sillón del donador, se colocó ligadura y se seleccionó el sitio de venopunción con la respectiva antisepsia del antebrazo seleccionado. Se realizó venopunción y se vigiló estrechamente durante la extracción. Se retiró la aguja del sitio de punción y colocó apósito compresivo al completar los 450 ml de sangre total. Los donadores recibieron una colación, comprobante de donación y nuestro agradecimiento por su acción altruista.

6.4.3. *Obtención, fraccionamiento y conservación de plasma de pacientes convalecientes de COVID-19*

El volumen final obtenido de sangre total se centrifugó a 2,700 rpm durante 12 minutos. Posteriormente, se realizó el fraccionamiento y se obtuvo una unidad de plasma fresco convaleciente de COVID-19 con un volumen final de 200 ml. De la unidad de plasma obtenida se tomó muestra para realizar control de calidad, incluyendo inspección visual, volumen, conteo residual de células y cultivo microbiológico. Se realizó la validación de resultados finales de serología y se identificaron las unidades con la leyenda "PARA USO EXCLUSIVO DE PACIENTE COVID-19". La conservación de las unidades se realizó a -25 °C hasta su uso.

6.5. Evaluación de la eficacia del PC en pacientes con COVID-19

La eficacia del PC se determinó mediante el análisis de supervivencia realizada a los 21 días y la mejoría clínica. La mejoría clínica se evaluó mediante dos escalas: la escala de progresión clínica COVID-19 de la OMS y la Evaluación Secuencial de Falla orgánica (SOFA).

La escala de progresión clínica COVID-19 OMS define la mejoría como alta del paciente o una reducción de dos puntos. La escala incluye la siguiente clasificación:



6 puntos, muerte; 5 puntos, hospitalización más uso de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) o ventilación mecánica invasiva; 4 puntos, hospitalización más ventilación no invasiva u oxígeno suplementario de alto flujo; 3 puntos, hospitalización más oxígeno suplementario (que no sea de alto flujo o ventilación no invasiva); 2 puntos, hospitalización sin oxígeno suplementario; 1 punto, alta hospitalaria. La escala SOFA evalúa la severidad mediante indicadores de daño orgánico como la respiración, coagulación, la función hepática, cardiovascular, del sistema nervioso y renal.

6.6. Evaluación de la seguridad del PC en pacientes con COVID-19

La seguridad del PC se evaluó considerando la presencia de efectos adversos relacionados a la transfusión del plasma como: fiebre, escalofrío, prurito, urticaria, hipotensión, hasta situaciones graves como choque anafiláctico, lesión pulmonar aguda relacionada a la transfusión o sobrecarga de volumen del sistema cardiovascular; o reacción alérgica al citrato. Se consideró reacción adversa a la transfusión si se presentó durante o dentro de las 24-48 horas después de la última transfusión.

6.7. Determinaciones bioquímicas

Todas las determinaciones bioquímicas se realizaron con el equipo Architect i2000SR® (Abbott Diagnostics, Abbott Park, Illinois, EE. UU), la tipificación de grupos ABO/Rh D se realizó en el equipo Echo Lumena® (Immucor®, Cerdanyola del Vallès, Barcelona, España) y las citometrías hemáticas en el equipo Medonic Serie M32B® (Boule Diagnostics AB®, Spånga, Suecia) con los reactivos para los respectivos equipos.

6.8. Recolección de datos

La información se recolectó directamente de los expedientes clínicos electrónicos en el software Sistema Interinstitucional de Optimización de Camas (SIOC) y expedientes físicos de los pacientes, mediante instrumentos de recolección de datos previamente validados por el IMSS.



6.9. Análisis estadístico

Para determinar si las variables siguieron una distribución paramétrica se empleó la prueba de D'Agostino-Pearson. Las medidas de tendencia central se expresaron como media y desviación estándar (DE) o mediana (percentil 25 y percentil 75). La prueba ANOVA de una vía y Tukey se usó para analizar las variables de tipo cuantitativo como algunas características basales, días desde ingreso hasta la transfusión, días desde transfusión a alta y comparaciones de diferentes parámetros de inflamación en el día 3 después de transfusión para los grupos PC y PE o día 3 después del ingreso para el grupo NT. Para comparación de variables cualitativas como comorbilidades, abandono de oxígeno suplementario y algunos efectos adversos, se usó la prueba de Chi cuadrado. La supervivencia de los sujetos durante el periodo de 21 días se analizó mediante curvas de Kaplan-Meier para supervivencia global a través del tiempo; las comparaciones múltiples se realizaron mediante las pruebas de Mantel-Cox (Prueba de Logrank) y de Gehan-Wilcoxon. Los resultados de la escala de progresión clínica de la OMS y SOFA se analizaron mediante la prueba de Kruskal-Wallis y prueba de Tukey para cada tiempo entre los grupos NT, PE y PC. Para investigar los factores asociados con la mortalidad se usó la prueba de regresión logística multivariada con el método "entrar" en la selección de variables. En todos los casos se aceptó una $p < 0.05$ como estadísticamente significativa. Los datos se procesaron en el software estadístico Graphpad Prism v. 7.0 para Windows y IBM SPSS Statistics 26 para su análisis.

6.10. Consideraciones éticas

El protocolo de investigación se aprobó por el Comité Nacional de Investigación Científica (CNIC) y el Comité de Ética en Investigación en Salud (CEIS) del IMSS con número de registro R-2020-785-139. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado para la realización del presente trabajo.

La recolección de sangre se realizó bajo los lineamientos de la Norma Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012, para la disposición de sangre humana y sus



componentes con fines terapéuticos, así como la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



7. RESULTADOS

7.1. Características de los participantes

De todos los pacientes admitidos a hospitalización durante el periodo de estudio, se valoraron 211 de los cuales se incluyeron un total de 79 pacientes, de los cuales 23 recibieron PC, 19 sujetos recibieron el PE mientras que 37 fueron NT.

Las características clínicas de los sujetos estudiados se muestran en la tabla 1. En general se observó homogeneidad entre grupos para las diferentes variables presentadas. Las edades de los participantes oscilan entre 24 y 82 años con una media 51.07 (DE 12.95) años y un 62% de ellos son del género masculino. La talla media de los pacientes no transfundidos fue de 1.63 m, de los transfundidos con PE fue de 1.61 m, y de los que recibieron PC fue de 1.65 m. La mediana del peso de los participantes fue de 85 kg (76, 97), de los cuales un 25.31% tiene sobrepeso; y el 69.62% padece obesidad, lo cual representa la gran mayoría, destacándose que el 39.23% de ellos cursan obesidad grado 1, el 21.5% son de grado 2 y un 8.85% tienen obesidad grado 3. El 45.2% de todos los sujetos de experimentación fueron hipertensos y un 34.96% tuvieron diagnóstico de diabetes tipo 2. Se puede observar que en el caso de los sujetos NT tienen el mayor porcentaje de diabetes, representando un 24.05%; aunque la diferencia general no alcanzó significancia estadística ($p = 0.07$) si se apreció una tendencia a ser mayor la frecuencia de esta enfermedad con respecto a los otros grupos.

La cantidad de días entre el inicio de los síntomas y el ingreso hospitalario fue de 8.06 ± 2.95 días. Los participantes que fueron enrolados al estudio pasaron 2.17 días entre la hospitalización y la transfusión del plasma, siendo mayor este periodo de tiempo para el grupo de PE, teniendo un valor de 2 (1,4) días en relación con 1 (1,3) día en el grupo de PC, observándose una diferencia significativa ($p = 0.019$), sin embargo, consideramos que esta diferencia no es crítica en la interpretación de los resultados de este trabajo. Una vez administrada la primera transfusión hasta el egreso hospitalario trascurrieron 9 (6,15) días. Los pacientes no transfundidos tuvieron una estancia hospitalaria de 12 (8,18.5) días, los que recibieron PE pasaron



13 (8, 17) días, mientras que aquellos transfundidos con PC pasaron 9 (5,16) días de estancia hospitalaria. Los participantes ingresados al estudio fueron 79.74% del grupo sanguíneo O, del grupo A 8.86% y del B 10.12%, solo el 1.26% pertenecía al grupo AB.

Todos los pacientes del estudio recibieron tratamiento con oxígeno a diferentes volúmenes y presiones ajustados a sus necesidades ventilatorias, así como dexametasona de 8 mg por dos dosis diarias desde su ingreso al área de hospitalización, por lo que se encontraban recibiendo esta dosis al momento de la aleatorización.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



Tabla 1. Características basales de los participantes

Características:	NT	PE	PC	p
Sujetos evaluados (n)	37	19	23	
Sexo, M/F (n)	20/17	11/8	18/5	0.1565
Edad (años)	52.51 ± 13	51.7 ± 12.10	50.5 ± 13.86	0.8481
Talla (m)	1.63 ± 0.08	1.61 ± 0.09	1.65 ± 0.07	0.2543
Peso (kg)	80 (73.5,94)	85 (73,97)	90 (80,102)	0.1497
IMC (kg/m²)	32.06 ± 5.526	33.50 ± 5.49	32.65 ± 5.10	0.6395
-Diabetes tipo 2 (n/%)	19 / 24.05	5 / 3.32	6 / 7.59	0.0711
-Hipertensión Arterial (n/%)	16 / 20.25	8 / 10.12	11 / 13.92	0.9186
-Obesidad (n/%)				0.7271
Sobrepeso	11 / 13.92	2 / 2.53	7 / 8.86	
-Obesidad 1	16 / 20.25	8 / 10.12	7 / 8.86	
-Obesidad 2	6 / 7.59	5 / 6.32	6 / 7.59	
-Obesidad 3	2 / 2.53	3 / 3.79	2 / 2.53	
Grupo sanguíneo (n/%)				0.294
O	31 / 39.24	14 / 17.72	18 / 22.78	
A	1 / 1.26	3 / 3.79	3 / 3.79	
B	5 / 6.32	1 / 1.26	2 / 2.53	
AB	0 / 0	1 / 1.26	0 / 0	
Tiempo de inicio de síntomas a la hospitalización (días)	7 (5.5,10)	8 (6,9)	8 (7,11)	0.571
Tiempo de hospitalización a la transfusión (días)	—	2 (1,4)	1 (1,3)	0.019
Tiempo de la transfusión al alta (días)	—	9 (6,15)	7 (4,13)	0.205
Tiempo de estancia hospitalaria (días)	12 (8,18.5)	13 (8, 17)	9 (5,16)	0.092
Puntaje SOFA día 0	3 (3,3)	3 (3,3)	3 (3,3)	0.919
Puntaje SOFA día 3	3 (3, 3)	3 (3, 4)	3 (3, 4)	0.343
Puntaje OMS día 0	1 (1, 4)	2 (1, 4)	2 (1, 4)	0.085
Puntaje OMS día 3	1 (1, 4)	2 (1, 5)	2 (1, 5)	0.587
Tratamientos estándar				
Uso de oxígeno al ingreso (n/%)	37 / 100	19 / 100	23 / 100	0.999
Uso de corticoesteroides al ingreso (n/%)	37 / 100	19 / 100	23 / 100	0.999

Datos expresados como media ± desviación estándar o mediana (percentiles 25 y 75), o como frecuencia (n o %). IMC, índice de masa corporal. NT, no transfundidos; PE, plasma estándar; PC, plasma convaleciente.



7.2. Efecto de la administración de PC sobre la supervivencia en pacientes con COVID-19

Después de un análisis de los datos mediante curvas de Kaplan-Meier se encontró que la mediana de supervivencia para el grupo que recibió PE fue de 18 días, mientras que para el grupo de PC fue de 13 días, y para el grupo NT fue de 21 días. Los resultados de la prueba de Mantel-Cox mostraron que no existen diferencias significativas entre los tratamientos ($p > 0.05$). El valor de Chi cuadrada fue de 5.608 con un grado de libertad y un valor de $p = 0.0606$ (Figura 3).

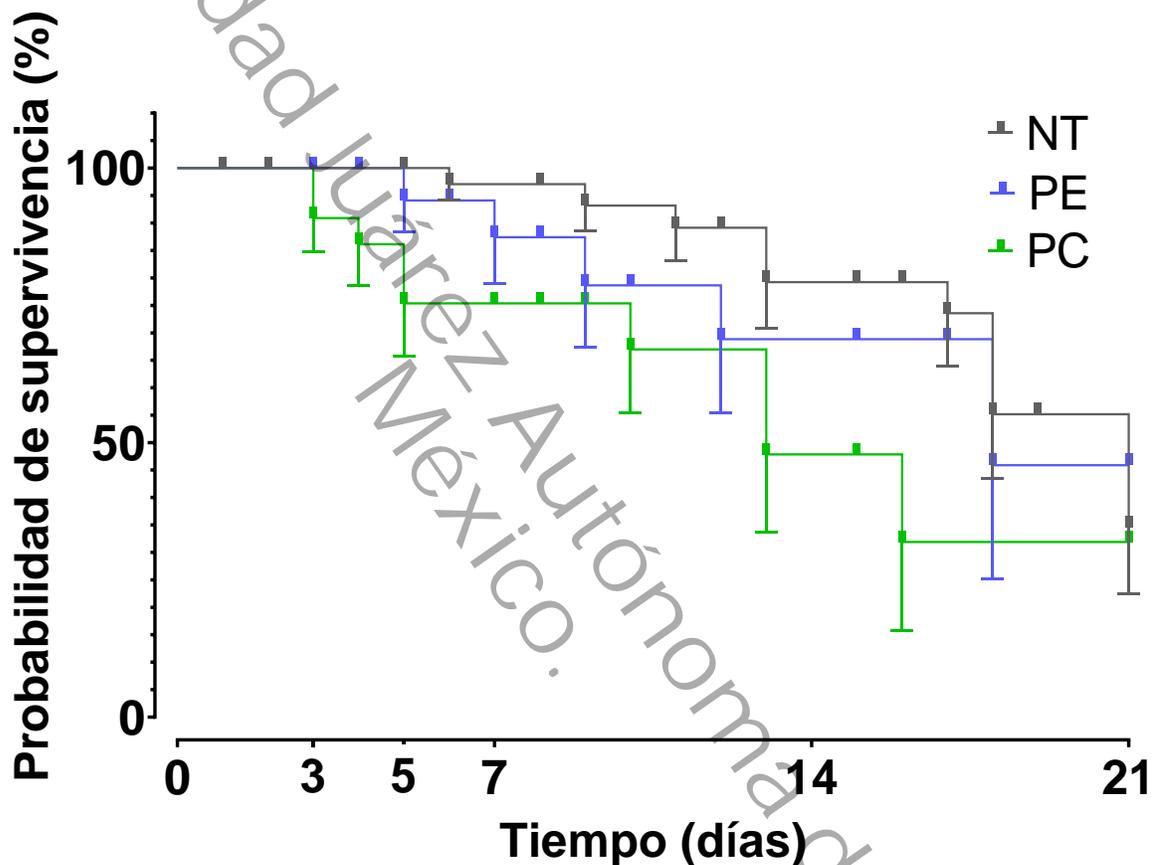


Figura 3. Análisis de supervivencia realizado desde el inicio de la transfusión hasta los 21 días. A) Probabilidad de supervivencia en NT (n=37), PE (n = 19) y PC (n= 23); B) Probabilidad de muerte en NT, PE, PC. NT, no transfundidos; PC, plasma convaleciente; PE, plasma estándar.

7.3. Efecto de la administración de PC sobre la severidad de la enfermedad en pacientes con COVID-19

Para estimar los efectos sobre el grado de severidad se analizaron los puntajes de la escala de progresión clínica de la OMS y de la escala SOFA. Los resultados de



la prueba de Kruskal-Wallis demostraron que no hubo diferencias significativas en el puntaje de la escala OMS entre las diferentes intervenciones a través de los diferentes tiempos (0, 3, 5, 7, 14 y 21 días) ($p > 0.05$) (Figura 4 A, B).

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

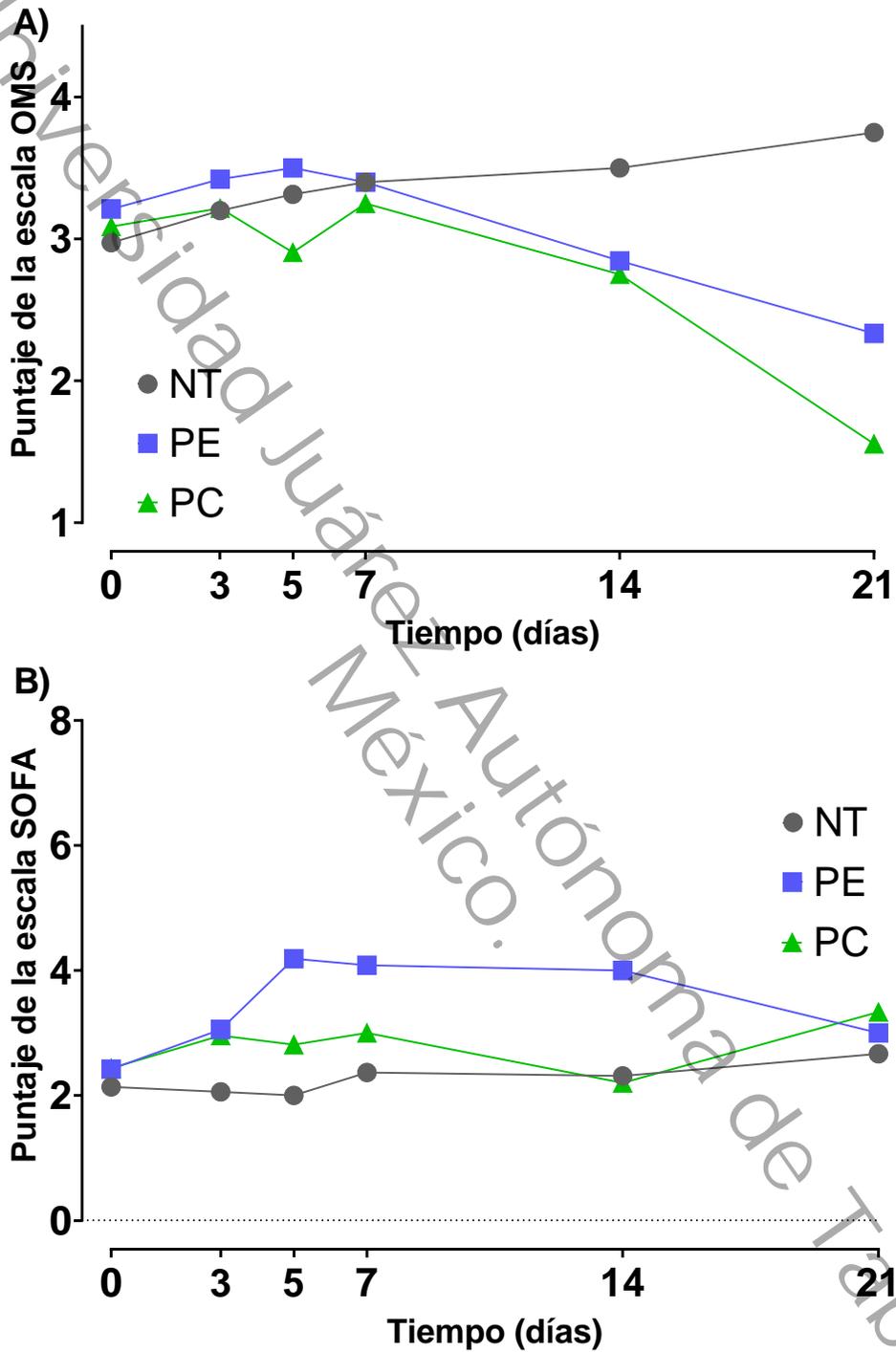


Figura 4. Severidad de la enfermedad en pacientes con COVID 19 mediante la escala de progresión clínica COVID-19 de la OMS (A) y la escala SOFA (B) desde el inicio de la transfusión hasta los 21 días. NT (n = 37), PE (n = 19) y PC (n = 23). NT, no transfundidos; PC, plasma convaleciente; PE, plasma estándar.



7.3.1. Regresión logística

El análisis de regresión logística multivariada para el estudio de los factores que afectan la mortalidad mostró que ni los tipos de plasma transfundido, días de estancia hospitalaria, grado de obesidad, presencia de diabetes tipo 2 e hipertensión no resultaron significativos. Sin embargo, la variable edad con una $B = 0.086$ y un OR de 1.090 nos indica que a mayor edad existe mayor riesgo de muerte ($p = 0.028$). También que a menor tiempo desde los síntomas hasta el ingreso hospitalario se aumenta la probabilidad de supervivencia, $B = 0.412$ con un OR = 0.8841 ($p = 0.005$).

7.4. Seguridad de la administración de PC en pacientes con COVID-19

A lo largo de las intervenciones no se observaron reacciones transfusionales en los pacientes transfundidos con PC. Sin embargo, en el grupo con PE se reportó una paciente con reacción adversa leve caracterizada por urticaria, presencia de habones rojizos generalizados y prurito, que cedió inmediatamente tras suspender la transfusión y la administración de una dosis única de difenhidramina 25 mg vía intravenosa. La comorbilidad asociada a este sujeto de estudio fue la hipertensión arterial de 5 años de evolución, en control al momento de la infección por COVID-19, nunca había tenido transfusiones previas y no padecía alergias. Esta única reacción adversa transfusional leve no puso en peligro la vida por lo que se considera segura la transfusión de PC en pacientes con COVID-19.



8. DISCUSIÓN

El objetivo del presente trabajo fue determinar la eficacia y seguridad de la administración de PC en pacientes con COVID-19. Nuestros resultados mostraron que el PC no es eficaz reduciendo ni la severidad ni la mortalidad de pacientes en las fases graves y muy graves de COVID-19.

8.1. Efecto de la administración de PC sobre la mortalidad en pacientes con COVID-19

Nuestros resultados mostraron que la mortalidad en pacientes que recibieron PC fue mayor que en los grupos PE y NT, aunque no se encontraron diferencias significativas. Estos resultados coinciden con un trabajo previo, donde se reportó que la mortalidad fue mayor (32.4%) en el grupo que recibió PC respecto al grupo que solo recibió el cuidado estándar (28.0%). Este trabajo no incluyó la transfusión de PE, sin embargo, se consideró el cuidado estándar como tratamiento control, similar a nuestro estudio. Ellos sugieren que una posible explicación de la falta de efecto de los PC sobre la mortalidad podría ser la variación en los niveles de anticuerpos de cada donador (Bégin *et al.*, 2021). Previamente, un ensayo reportó que no hubo diferencia significativa en el riesgo de mortalidad hospitalaria ni en la tasa global de alta hospitalaria entre los 2 grupos (Rogers *et al.*, 2021). En contraste, un metaanálisis indicó que los pacientes transfundidos con PC exhibieron una reducción del 51% en tasa de mortalidad en comparación con los pacientes que recibieron tratamientos estándar; los autores destacaron la necesidad de determinar las concentraciones de anticuerpos para asegurar el éxito de la terapia (Klassen *et al.*, 2021). Además, se reportó que la transfusión de PC con concentraciones elevadas de anticuerpos se asoció con un menor riesgo de muerte en los pacientes no intubados, comparado con aquellas unidades de plasma con bajos niveles de anticuerpos (M. J. Joyner *et al.*, 2021).

La dosis de plasma administrada al grupo PE y PC fue de 200 ml en dos ocasiones separadas por 24 horas en nuestro estudio, no fue suficiente para obtener un efecto



beneficioso. En trabajos previos se propusieron protocolos para SARS-CoV-1 con transfusiones de entre 160-640 ml, administrándose a criterio del médico tratante y sin estandarizar la dosis (Cheng *et al.*, 2005). En una serie de casos se observó esta heterogeneidad en las dosis transfundidas de PC, donde a un paciente con enfermedad grave por SARS-CoV-2 y bajo oxigenación por membrana extracorpórea, se le transfundieron 2,400 ml divididos en 8 dosis; mientras que al paciente con enfermedad menos severa se le transfundieron únicamente 200 ml de PC (Zhang *et al.*, 2020). Por otra parte, otros autores transfundieron solo una dosis de 200 ml después de confirmar alta titulación de anticuerpos (Duan *et al.*, 2020) o 500 ml sin seleccionar plasma con alta titulación de anticuerpos (Bégin *et al.*, 2021).

Aunque nuestros donadores de PC padecieron la enfermedad COVID-19 y las unidades de plasma recolectadas cumplían criterios estrictos en cuanto a la cantidad de días de convalecencia, es un hecho que cada organismo tiene respuestas inmunológicas distintas a través del tiempo, ya sea que disminuyan la concentración de anticuerpos o que no los produzcan en altas concentraciones (Casadevall & Pirofski, 2020). El título de anticuerpos se verá afectado por el momento de la recolección en relación con el inicio de la infección (Bloch *et al.*, 2020). También se debe considerar que, de todas las unidades donadas en nuestro ensayo, la presencia de anticuerpos contenidos en ellas no se cuantificó con una prueba de IgG total para la proteína espiga de SARS CoV-2 (Simonovich *et al.*, 2021), ni se le realizaron pruebas sobre su funcionalidad inmunológica, por lo que es posible que la medición de anticuerpos de cada donador en distintos días antes de la recolección, nos hubiese dado luz sobre en qué días específicos de la convalecencia se encuentra su mayor concentración, para donar en la fecha ideal, así como predecir si la unión de este anticuerpo tendría un efecto (Gunn *et al.*, 2018).

El contenido de anticuerpos es fundamental para determinar la potencia y el daño potencial de esta terapia. El PC que demuestra altos niveles de neutralización viral y altos niveles de función mediada por el dominio del fragmento cristalizante (Fc) se asociaron de forma independiente con un riesgo reducido de intubación o muerte



(Bégin *et al.*, 2021). El dominio de unión al antígeno (Fab) de los anticuerpos se ha propuesto como un mecanismo fundamental para la neutralización viral. Además, el dominio cristalizante del fragmento (Fc) puede contribuir significativamente a su eficacia *in vivo* en ébola (Bournazos, DiLillo, Goff, Glass, & Ravetch, 2019) y VIH (Bournazos *et al.*, 2014). Otra investigación realizada en ratones C57BL/6 demostró que los anticuerpos neutralizantes (AcN) altamente potentes de un sujeto convaleciente de COVID-19 previnieron y resolvieron de manera efectiva la infección establecida cuando se administraron dentro de los tres días posteriores a la infección. Además de la neutralización directa, la eficacia *in vivo* requirió las funciones efectoras de Fc del AcN, con contribuciones de monocitos, neutrófilos y células asesinas naturales para amortiguar las respuestas inflamatorias. Ellos concluyeron que son necesarias las funciones efectoras fragmento de unión al antígeno y las de Fc para que los AcN tengan una eficacia óptima contra el SARS-CoV-2 *in vivo* (Ullah *et al.*, 2021). Por último, se ha propuesto en otras infecciones virales que los anticuerpos presentes en el PC tienen su efecto terapéutico a través de una variedad de mecanismos como lo son la unión a un patógeno determinado, neutralizando su infectividad directamente y otras vías mediadas por anticuerpos como la activación del complemento, la activación y maduración de células dendríticas, la citotoxicidad celular y/o la fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (van Erp, Luytjes, Ferwerda, & van Kasteren, 2019).

8.2. Efecto de la administración de PC sobre la severidad de la enfermedad en pacientes con COVID-19

El análisis de los efectos sobre el grado de severidad mediante la disminución del puntaje en la escala de progresión clínica COVID-19 de la OMS y la escala SOFA de nuestros participantes mostraron que no existe diferencia entre los grupos de tratamiento a través del tiempo. Inicialmente nos encontrábamos en un limbo entre usar el PC demasiado pronto o demasiado tarde, ahora se propone no usarlo para este fin. Tras el aprendizaje del curso natural de la enfermedad COVID-19 a lo largo de 2 años de pandemia se conoce que los síntomas de hipoxemia e insuficiencia respiratoria en los pacientes con la presentación severa y muy severa comienzan a



partir de la segunda semana del inicio de la enfermedad, y en estos pacientes el tratamiento con PC ya no será capaz de revertir el desenlace fatal una vez establecida la fase de falla multiorgánica (Zeng *et al.*, 2020). Para los pacientes con presentación moderada después de la transfusión con PC tampoco hay disminución de la mortalidad o disminución de la progresión a enfermedad severa, aun realizando un seguimiento hasta el día 28 posterior al ingreso, esto es una semana más que en nuestro estudio. Se puede esperar la recuperación autónoma en la mayoría de los pacientes con la presentación leve, por lo que usar la terapia con PC en ellos no sería útil debido a su baja probabilidad de mortalidad. (Agarwal *et al.*, 2020).

Las comorbilidades mayormente observadas en nuestros sujetos de estudio fueron la hipertensión (45.2%) y la diabetes mellitus (34.96%). En el caso de los sujetos NT tienen el mayor porcentaje de DM, como lo reporta un estudio retrospectivo donde el 48% de sus pacientes presentaba comorbilidades, la más común era la hipertensión arterial en un 30%, seguido de diabetes mellitus en el 19% de los pacientes, por último, la enfermedad coronaria en el 8% de los estudiados. Ellos además encontraron aumento del riesgo de muerte intrahospitalaria en pacientes de edad avanzada y mayor puntuación de la escala SOFA, estos potenciales factores de riesgo pueden ayudar a los médicos a identificar pacientes con mal pronóstico desde etapas tempranas (F. Zhou *et al.*, 2020).

Otra observación importante es que los tratamientos estándar en todos los grupos no se prescribieron en el protocolo ya que consisten en cuidados de soporte, tratamientos para síntomas respiratorios y los tratamientos disponibles al momento para COVID-19 sugeridos por la OMS, y son los mismo que los reportados en múltiples ensayos clínicos a través del mundo porque se basaron en la misma guía (WHO, 2021). Adicionalmente, aquellos pacientes con comorbilidades recibieron tratamiento específico para la enfermedad previa a COVID-19, como por ejemplo el uso de insulina en pacientes que padecían diabetes o antihipertensivos orales a los pacientes con hipertensión, así como el uso de enoxaparina y otras heparinas de bajo peso molecular con la intención de anti coagular a los pacientes y prevenir



morbimortalidad por trombosis asociada a COVID-19. Es posible que el uso de estos fármacos influyera en el curso de enfermedad y por lo tanto mejorara la supervivencia de nuestros sujetos independientemente de la dosis de PC administrada. En la mayoría de los grandes ensayos internacionales se usaron estos mismos compuestos por los mismos motivos (RECOVERY, 2021).

8.3. Seguridad de la administración de PC en pacientes con COVID-19

Nuestros resultados indican que el riesgo de reacción transfusional es tan bajo que es segura la administración de la dosis de estudio. La única paciente que presentó reacción transfusional se encontraba en el grupo PE, esta fue del tipo leve y remitió con la administración de una dosis única de difenhidramina, no siendo necesaria ninguna medida adicional. Dicha paciente recibió la transfusión al segundo día de la aleatorización desde el ingreso hospitalario. Ningún otro participante de nuestro estudio tuvo reacciones transfusionales, esto posiblemente se deba a la premedicación con dexametasona de 8 mg por dos dosis diarias, ya que todos los pacientes de nuestro estudio se encontraban recibéndola desde el ingreso hospitalario como medida antiinflamatoria sistémica. En marzo de 2021, mientras se llevaba a cabo nuestra investigación, se establecieron protocolos para usar corticoesteroides como Dexametasona en las primeras etapas de la fase inflamatoria de la enfermedad, esto debido a que disminuía la mortalidad en los pacientes que recibían ventilación mecánica invasiva o no invasiva (Horby *et al.*, 2021).

La terapia con cualquier hemoderivado que se transfunda por si sola presenta algunos riesgos de reacciones adversas, siendo de diferentes grados que van desde las leves a las severas, incluso llevando a la muerte (Raval *et al.*, 2020), tal como es el caso del PC. Las reacciones leves reportadas en los estudios específicamente con PC COVID-19 son: urticaria, prurito y fiebre. En diversos trabajos con diferentes diseños se han reportado las siguientes reacciones adversas severas: lesión pulmonar aguda relacionada a la transfusión (TRALI) y reacción anafiláctica, interesantemente solo en el grupo de participantes que recibió PC, no se reportaron



estos desenlaces en los grupos control (Thijssen *et al.*, 2020). En otro estudio, en el grupo PC se reportaron complicaciones relacionadas a la transfusión amenazantes para la vida como TACO, TRALI y disnea, ninguna con desenlace fatal (Bégin *et al.*, 2021). Sin embargo, no se podría asegurar que estos eventos estuvieron relacionados con la transfusión de PC o debido a otras enfermedades concomitantes y/o a otros tratamientos (Piechotta *et al.*, 2020). Los estudios que evaluaron seguridad han reportado eventos adversos severos relacionados a la transfusión en menos del 1% de los casos (Aviani, Halim, Soeroto, Achmad, & Djuwantono, 2021).

8.4. Panorama epidemiológico actual de COVID-19

El presente trabajo fue propuesto inicialmente para realizarse en una etapa de la pandemia previa a la disponibilidad de la vacunación contra COVID-19. En nuestro país la vacuna contra COVID-19 autorizada para su uso y aplicación se encontró disponible a partir del 23 de diciembre de 2020, convirtiéndose en el primer país de América Latina en recibirlas (Versa, 2020). Sin embargo, la población vacunada durante los primeros meses fue el personal de salud en primera línea de atención a pacientes COVID-19 (Verdugo, 2020). Conforme hubo mayor disponibilidad de dosis, las aplicaciones comenzaron para la población de adultos mayores de 60 años y personal de salud restante en los meses de febrero a mayo de 2021 hasta que, en el periodo de julio 2021 a marzo de 2022, se aplicó la primera dosis al restante de la población mexicana (Salud, 2022). Debido a lo anterior, se consideró pertinente concluir la administración de los PC pues ya existían pacientes vacunados cursando la enfermedad y no se conocía si la vacuna tendría una protección inmediata con una sola dosis.

Durante el periodo de intervención se registraron 495,842 defunciones asociadas a COVID-19 hasta el 14 de mayo 2022, según la causa de defunción registrada en el análisis del Boletín Estadístico del Exceso de Mortalidad por Todas las Causas. Lo anterior equivale al 67.9% del exceso de mortalidad por todas las causas. El porcentaje restante de enfermos fallecieron por otras causas que pudieron estar



directa o indirectamente relacionado con COVID-19 (Grupo Interinstitucional para la estimación del exceso de mortalidad por todas las causas durante la emergencia por COVID-19, 2022).

Al momento de la elaboración del protocolo, a mediados del 2020, se tomaron en cuenta ensayos clínicos que iniciaron durante la pandemia COVID-19 y en epidemias pasadas, cuyas metodologías podían ser mejoradas, al encontrarse debilidades metodológicas como la ausencia de cegamiento, aleatorización; además de tiempos de intervención y dosis de PC no estandarizados, así como carencias en el registro de eventos adversos a la transfusión en los diferentes estudios. Este trabajo cuenta con algunas fortalezas al ser desarrollado en un hospital público, perteneciente al sector de seguridad social, con una amplia población de estudio, además de permitir un seguimiento completo del paciente durante la evolución de la enfermedad. Los tratamientos estándar usados en los tres grupos fueron aquellos que representaron los mejores cuidados médicos disponibles al momento de su realización, con los insumos disponibles en cualquier hospital del sector público del país y que fueron similares a lo establecido a nivel internacional. Por último, el doble cegamiento fue otra fortaleza del diseño metodológico, limitando el riesgo de manipulación por el personal de salud a cargo del registro de la evolución clínica de los participantes. Algunas limitaciones del presente trabajo se relacionan con el tamaño de muestra calculado inicialmente, debido al protocolo de ingreso al hospital donde se realizó el estudio, a la negativa de los pacientes a ser transfundidos. Otra posible limitación es la falta de cuantificación de anticuerpos en los plasmas transfundidos.



9. CONCLUSIONES

- No se identificaron efectos benéficos del tratamiento con PC sobre la mortalidad por COVID-19 medida por el índice de supervivencia.
- No se encontraron efectos benéficos del tratamiento con PC sobre la severidad de la enfermedad.
- La administración de PC presentó un alto nivel de seguridad evidenciado por la ausencia de reacciones transfusionales investigadas durante 72 horas post transfusión.

10. RECOMENDACIONES

Para futuras investigaciones se sugiere profundizar en la identificación del momento en el que se deba iniciar el tratamiento que detenga la progresión de la enfermedad, debido a que para nuestro diseño el periodo desde el inicio de los síntomas y el ingreso hospitalario fue de al menos una semana, cuando la replicación viral ya se había establecido. Además, se recomienda determinar la concentración de anticuerpos antes y después de la transfusión de PC.



11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abdullahi, I. N., Emeribe, A. U., Mustapha, J. O., Fasogbon, S. A., Ofor, I. B., Opeyemi, I. S., . . . Nwofe, J. (2020). Exploring the genetics, ecology of SARS-COV-2 and climatic factors as possible control strategies against COVID-19. *Infez Med*, 28(2), 166-173. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32275258>
- Agarwal, A., Mukherjee, A., Kumar, G., Chatterjee, P., Bhatnagar, T., Malhotra, P., & Collaborators, P. T. (2020). Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *BMJ*, 371, m3939. doi:10.1136/bmj.m3939
- Arabi, Y. M., Hajeer, A. H., Luke, T., Raviprakash, K., Balkhy, H., Johani, S., . . . Alahmadi, M. (2016). Feasibility of Using Convalescent Plasma Immunotherapy for MERS-CoV Infection, Saudi Arabia. *Emerg Infect Dis*, 22(9), 1554-1561. doi:10.3201/eid2209.151164
- Aviani, J. K., Halim, D., Soeroto, A. Y., Achmad, T. H., & Djuwantono, T. (2021). Current views on the potentials of convalescent plasma therapy (CPT) as Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment: A systematic review and meta-analysis based on recent studies and previous respiratory pandemics. *Reviews in medical virology*, 31(6), e2225. doi:10.1002/rmv.2225
- Bégin, P., Callum, J., Jamula, E., Cook, R., Heddle, N. M., Tinmouth, A., . . . Arnold, D. M. (2021). Convalescent plasma for hospitalized patients with COVID-19: an open-label, randomized controlled trial. *Nat Med*, 27(11), 2012-2024. doi:10.1038/s41591-021-01488-2
- Bloch, E. M., Shoham, S., Casadevall, A., Sachais, B. S., Shaz, B., Winters, J. L., . . . Tobian, A. A. (2020). Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. *J Clin Invest*, 130(6), 2757-2765. doi:10.1172/jci138745
- Bournazos, S., DiLillo, D. J., Goff, A. J., Glass, P. J., & Ravetch, J. V. (2019). Differential requirements for FcγR engagement by protective antibodies against Ebola virus. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 116(40), 20054-20062. doi:10.1073/pnas.1911842116
- Bournazos, S., Klein, F., Pietzsch, J., Seaman, M. S., Nussenzweig, M. C., & Ravetch, J. V. (2014). Broadly neutralizing anti-HIV-1 antibodies require Fc effector functions for in vivo activity. *Cell*, 158(6), 1243-1253. doi:10.1016/j.cell.2014.08.023
- Burnouf, T., & Seghatchian, J. (2014). Ebola virus convalescent blood products: where we are now and where we may need to go. *Transfus Apher Sci*, 51(2), 120-125. doi:10.1016/j.transci.2014.10.003
- Casadevall, A., & Pirofski, L.-a. (2020). The convalescent sera option for containing COVID-19. *The Journal of Clinical Investigation*, 130(4), 1545-1548. doi:10.1172/JCI138003
- Chai, K. L., Valk, S. J., Piechotta, V., Kimber, C., Monsef, I., Doree, C., . . . Skoetz, N. (2020). Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people



- with COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev*, 10, Cd013600. doi:10.1002/14651858.CD013600.pub3
- Cheng, Y., Wong, R., Soo, Y. O. Y., Wong, W. S., Lee, C. K., Ng, M. H. L., . . . Cheng, G. (2005). Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 24(1), 44-46. doi:10.1007/s10096-004-1271-9
- Christian, M. D., Poutanen, S. M., Loutfy, M. R., Muller, M. P., & Low, D. E. (2004). Severe acute respiratory syndrome. *Clin Infect Dis*, 38(10), 1420-1427. doi:10.1086/420743
- Colson, P., Rolain, J. M., & Raoult, D. (2020). Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Int J Antimicrob Agents*, 55(3), 105923. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105923
- Cortegiani, A., Ingoglia, G., Ippolito, M., Giarratano, A., & Einav, S. (2020). A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care*, 57, 279-283. doi:10.1016/j.jcrc.2020.03.005
- D'Ardes, D., Pontolillo, M., Esposito, L., Masciarelli, M., Boccatonda, A., Rossi, I., . . . Cipollone, F. (2020). Duration of COVID-19: Data from an Italian Cohort and Potential Role for Steroids. *Microorganisms*, 8(9). doi:10.3390/microorganisms8091327
- Duan, K., Liu, B., Li, C., Zhang, H., Yu, T., Qu, J., . . . Yang, X. (2020). Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *PNAS*, 117(17), 9490-9496. doi:10.1073/pnas.2004168117
- Echeverría-Esnal, D., Martín-Ontiyuelo, C., Navarrete-Rouco, M. E., De-Antonio Cuscó, M., Ferrández, O., Horcajada, J. P., & Grau, S. (2021). Azithromycin in the treatment of COVID-19: a review. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 19(2), 147-163. doi:10.1080/14787210.2020.1813024
- Gautret, P., Hoang, V. T., Lagier, J. C., & Raoult, D. (2021). Effect of hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial, an update with an intention-to-treat analysis and clinical outcomes. *Int J Antimicrob Agents*, 57(1), 106239. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106239
- Gautret, P., Lagier, J. C., Parola, P., Hoang, V. T., Meddeb, L., Mailhe, M., . . . Raoult, D. (2020). Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*, 56(1), 105949. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
- Grupo Interinstitucional para la estimación del exceso de mortalidad por todas las causas durante la emergencia por COVID-19. (2022). *Boletín estadístico del exceso de mortalidad por todas las causas*. Ciudad de México, México.: Secretaría de Salud Retrieved from https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2022/07/Boleti%CC%81n_XXXIII_Exceso_Mortalidad_SE19_010722-Rev.pdf
- Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., He, J. X., . . . China Medical Treatment Expert Group for, C. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*, 382(18), 1708-1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032



- Gunn, B. M., Yu, W. H., Karim, M. M., Brannan, J. M., Herbert, A. S., Wec, A. Z., . . . Alter, G. (2018). A Role for Fc Function in Therapeutic Monoclonal Antibody-Mediated Protection against Ebola Virus. *Cell Host Microbe*, 24(2), 221-233.e225. doi:10.1016/j.chom.2018.07.009
- Holshue, M. L., DeBolt, C., Lindquist, S., Lofy, K. H., Wiesman, J., Bruce, H., . . . Washington State -nCo, V. C. I. T. (2020). First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med*, 382(10), 929-936. doi:10.1056/NEJMoa2001191
- Horby, P., Lim, W. S., Emberson, J. R., Mafham, M., Bell, J. L., Linsell, L., . . . Landray, M. J. (2021). Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*, 384(8), 693-704. doi:10.1056/NEJMoa2021436
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., . . . Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395(10223), 497-506. doi:10.1016/s0140-6736(20)30183-5
- Hung, L. S. (2003). The SARS epidemic in Hong Kong: what lessons have we learned? *J R Soc Med*, 96(8), 374-378. doi:10.1258/jrsm.96.8.374
- Hussain, A., Kaler, J., Tabrez, E., Tabrez, S., & Tabrez, S. S. M. (2020). Novel COVID-19: A Comprehensive Review of Transmission, Manifestation, and Pathogenesis. *Cureus*, 12(5), e8184. doi:10.7759/cureus.8184
- Joyner, M. J., Carter, R. E., Senefeld, J. W., Klassen, S. A., Mills, J. R., Johnson, P. W., . . . Casadevall, A. (2021). Convalescent Plasma Antibody Levels and the Risk of Death from Covid-19. *N Engl J Med*, 384(11), 1015-1027. doi:10.1056/NEJMoa2031893
- Joyner, M. J., Wright, R. S., Fairweather, D., Senefeld, J. W., Bruno, K. A., Klassen, S. A., . . . Casadevall, A. (2020). Early safety indicators of COVID-19 convalescent plasma in 5000 patients. *The Journal of Clinical Investigation*, 130(9), 4791-4797. doi:10.1172/JCI140200
- Kamp, T. J., Hamdan, M. H., & January, C. T. (2020). Chloroquine or Hydroxychloroquine for COVID-19: Is Cardiotoxicity a Concern? *J Am Heart Assoc*, 9(12), e016887. doi:10.1161/jaha.120.016887
- Keller, M. A., & Stiehm, E. R. (2000). Passive immunity in prevention and treatment of infectious diseases. *Clin Microbiol Rev*, 13(4), 602-614. doi:10.1128/cmr.13.4.602-614.2000
- Klassen, S. A., Senefeld, J., Johnson, P. W., Carter, R. E., Wiggins, C. C., Shoham, S., . . . Joyner, M. J. (2021). The Effect of Convalescent Plasma Therapy on COVID-19 Patient Mortality: Systematic Review and Meta-analysis. *medRxiv*. doi:10.1101/2020.07.29.20162917
- Lan, L., Xu, D., Ye, G., Xia, C., Wang, S., Li, Y., & Xu, H. (2020). Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19. *JAMA*, 323(15), 1502-1503. doi:10.1001/jama.2020.2783
- Li, L., Zhang, W., Hu, Y., Tong, X., Zheng, S., Yang, J., . . . Liu, Z. (2020). Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 324(5), 460-470. doi:10.1001/jama.2020.10044
- Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y., . . . Feng, Z. (2020). Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected



- Pneumonia. *N Engl J Med*, 382(13), 1199-1207. doi:10.1056/NEJMoa2001316
- México, S. d. S. d. (2020, 14/10/2020). Comunicado técnico de la subsecretaria de prevención y promoción a la salud. Retrieved from https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/585108/Comunicado_Tecnico_Diario_COVID-19_2020.10.14.pdf
- Mittal, N., Mittal, R., Gupta, M. C., Kaushal, J., Chugh, A., Khera, D., & Singh, S. (2021). Systematic review and meta-analysis of efficacy and safety of hydroxychloroquine and chloroquine in the treatment of COVID-19. *J Family Med Prim Care*, 10(6), 2126-2139. doi:10.4103/jfmpc.jfmpc_2338_20
- Olivares-Gazca J C, P.-M. J. M., Ojeda-Luna M, Garcés-Eisele J, Soto-Olivera S, Palacios-Alonso A, Izquierdo-Vega J, Chacón-Cano R, Arizpe-Bravo D, Lopez-Trujillo M A, Cantero-Fortiz Y, Fernández-Lara D, Ruiz-Delgado G J, Ruiz-Arguells G J. (2020). *La Infusión De Plasma Convaleciente Se Asocia Con Una Mejoría Clínica En Pacientes Críticos Con COVID-19: Estudio Piloto*. Centro de Hematología y Medicina Interna, de la Clínica Ruiz en Puebla, México. Retrieved from http://www.concytep.gob.mx/wp-content/uploads/2020/07/COPLA_resultados.pdf
- Oren, O., Yang, E. H., Gluckman, T. J., Michos, E. D., Blumenthal, R. S., & Gersh, B. J. (2020). Use of Chloroquine and Hydroxychloroquine in COVID-19 and Cardiovascular Implications: Understanding Safety Discrepancies to Improve Interpretation and Design of Clinical Trials. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 13(6), e008688. doi:10.1161/circep.120.008688
- Pan, Y., Zhang, D., Yang, P., Poon, L. L. M., & Wang, Q. (2020). Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis*, 20(4), 411-412. doi:10.1016/S1473-3099(20)30113-4
- Paules, C. I., Marston, H. D., & Fauci, A. S. (2020). Coronavirus Infections—More Than Just the Common Cold. *JAMA*, 323(8), 707-708. doi:10.1001/jama.2020.0757
- Piechotta, V., Chai, K. L., Valk, S. J., Doree, C., Monsef, I., Wood, E. M., . . . et al. (2020). Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(7). doi:10.1002/14651858.CD013600.pub2
- Rajendran, K., Krishnasamy, N., Rangarajan, J., Rathinam, J., Natarajan, M., & Ramachandran, A. (2020). Convalescent plasma transfusion for the treatment of COVID-19: Systematic review. *J Med Virol*. doi:10.1002/jmv.25961
- Raval, J. S., Griggs, J. R., & Fleg, A. (2020). Blood Product Transfusion in Adults: Indications, Adverse Reactions, and Modifications. *Am Fam Physician*, 102(1), 30-38.
- RECOVERY, C. G. (2021). Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial. *Lancet*, 397(10289), 2049-2059. doi:10.1016/s0140-6736(21)00897-7
- Rogers, R., Shehadeh, F., Mylonas, E. K., Rich, J., Neill, M., Touzard-Romo, F., . . . Mylonakis, E. (2021). Convalescent Plasma for Patients With Severe



- Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Matched Cohort Study. *Clin Infect Dis*, 73(1), e208-e214. doi:10.1093/cid/ciaa1548
- Rojas, M., Rodríguez, Y., Monsalve, D. M., Acosta-Ampudia, Y., Camacho, B., Gallo, J. E., . . . Anaya, J. M. (2020). Convalescent plasma in Covid-19: Possible mechanisms of action. *Autoimmun Rev*, 19(7), 102554. doi:10.1016/j.autrev.2020.102554
- Sahr, F., Ansumana, R., Massaquoi, T. A., Idriss, B. R., Sesay, F. R., Lamin, J. M., . . . Gevao, S. M. (2017). Evaluation of convalescent whole blood for treating Ebola Virus Disease in Freetown, Sierra Leone. *J Infect*, 74(3), 302-309. doi:10.1016/j.jinf.2016.11.009
- Salud, S. d. (2022). Calendario de Vacunación COVID-19. Retrieved from <https://vacunacovid.gob.mx/calendario-vacunacion/>
- Samaddar, A., Grover, M., & Nag, V. L. (2020). Pathophysiology and Potential Therapeutic Candidates for COVID-19: A Poorly Understood Arena. 11(1504). doi:10.3389/fphar.2020.585888
- Sampathkumar, P. (2014). Middle East respiratory syndrome: what clinicians need to know. *Mayo Clin Proc*, 89(8), 1153-1158. doi:10.1016/j.mayocp.2014.06.008
- Semple, J. W., Rebetz, J., & Kapur, R. (2019). Transfusion-associated circulatory overload and transfusion-related acute lung injury. *Blood*, 133(17), 1840-1853. doi:10.1182/blood-2018-10-860809
- Shen, C., Wang, Z., Zhao, F., Yang, Y., Li, J., Yuan, J., . . . Liu, L. (2020). Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA*, 323(16), 1582-1589. doi:10.1001/jama.2020.4783
- Simonovich, V. A., Burgos Pratx, L. D., Scibona, P., Beruto, M. V., Vallone, M. G., Vázquez, C., . . . Belloso, W. H. (2021). A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med*, 384(7), 619-629. doi:10.1056/NEJMoa2031304
- Thijssen, M., Devos, T., Ejtahed, H. S., Amini-Bavil-Olyaei, S., Pourfathollah, A. A., & Pourkarim, M. R. (2020). Convalescent Plasma against COVID-19: A Broad-Spectrum Therapeutic Approach for Emerging Infectious Diseases. *Microorganisms*, 8(11). doi:10.3390/microorganisms8111733
- To, K. K., Tsang, O. T., Leung, W. S., Tam, A. R., Wu, T. C., Lung, D. C., . . . Yuen, K. Y. (2020). Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*, 20(5), 565-574. doi:10.1016/S1473-3099(20)30196-1
- Ullah, I., Prévost, J., Ladinsky, M. S., Stone, H., Lu, M., Anand, S. P., . . . Uchil, P. D. (2021). Live imaging of SARS-CoV-2 infection in mice reveals neutralizing antibodies require Fc function for optimal efficacy. 2021.2003.2022.436337. doi:10.1101/2021.03.22.436337 %J bioRxiv
- van Erp, E. A., Luytjes, W., Ferwerda, G., & van Kasteren, P. B. (2019). Fc-Mediated Antibody Effector Functions During Respiratory Syncytial Virus Infection and Disease. *Front Immunol*, 10, 548. doi:10.3389/fimmu.2019.00548
- Verdugo, E. (2020, 24/12/2020). Inicia la vacunación contra la covid-19 en México. *El País*. Retrieved from



https://elpais.com/elpais/2020/12/24/album/1608819837_725786.html#foto_gal_4

- Versa, M. (2020). México, primer país latinoamericano en recibir vacuna COVID. *Associated Press*. Retrieved from <https://apnews.com/article/noticias-41e6bdd844349082985d078d3b1f3730>
- Wang, M., Cao, R., Zhang, L., Yang, X., Liu, J., Xu, M., . . . Xiao, G. (2020). Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*, 30(3), 269-271. doi:10.1038/s41422-020-0282-0
- Wang, Y., Zhang, D., Du, G., Du, R., Zhao, J., Jin, Y., . . . Wang, C. (2020). Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*, 395(10236), 1569-1578. doi:10.1016/s0140-6736(20)31022-9
- WHO. (2020a). World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Operational Update on COVID-19.
- WHO. (2020b). World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Retrieved from <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
- WHO. (2021). *World Health Organization. Clinical management: Living guidance COVID-19*. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1> Accesado el 10/03/2021
- Yu, I. T., Wong, T. W., Chiu, Y. L., Lee, N., & Li, Y. (2005). Temporal-spatial analysis of severe acute respiratory syndrome among hospital inpatients. *Clin Infect Dis*, 40(9), 1237-1243. doi:10.1086/428735
- Zeng, Q. L., Yu, Z. J., Gou, J. J., Li, G. M., Ma, S. H., Zhang, G. F., . . . Liu, Z. S. (2020). Effect of Convalescent Plasma Therapy on Viral Shedding and Survival in Patients With Coronavirus Disease 2019. *J Infect Dis*, 222(1), 38-43. doi:10.1093/infdis/jiaa228
- Zhang, B., Liu, S., Tan, T., Huang, W., Dong, Y., Chen, L., . . . Zhang, S. (2020). Treatment With Convalescent Plasma for Critically Ill Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *Chest*, 158(1), e9-e13. doi:10.1016/j.chest.2020.03.039
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., . . . Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 395(10229), 1054-1062. doi:10.1016/s0140-6736(20)30566-3
- Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., . . . Shi, Z. L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798), 270-273. doi:10.1038/s41586-020-2012-7
- Zou, L., Ruan, F., Huang, M., Liang, L., Huang, H., Hong, Z., . . . Wu, J. (2020). SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med*, 382(12), 1177-1179. doi:10.1056/NEJMc2001737



12. ANEXOS

Carta de consentimiento informado para donador

 <p>INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD</p>	
<p>CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN DONANTE</p>	
Nombre del estudio:	EFICACIA Y SEGURIDAD DEL PLASMA CONVALECIENTE OBTENIDO POR DONACION DE SANGRE TOTAL EN PACIENTES CON COVID-19
Patrocinador externo:	Ninguno
Lugar y fecha:	Villahermosa, Tabasco a __ de _____ de 2021.
Número de registro institucional:	R-2020-785-139
Justificación y objetivo del estudio:	<i>La enfermedad por COVID-19 puede llegar a ser sumamente grave y mortal. Existen diversos tratamientos experimentales que podrían beneficiar al paciente, entre los que se encuentra el plasma de personas que ya estuvieron infectados y se recuperaron de la enfermedad. El plasma obtenido podría beneficiar a otra persona con enfermedad grave, por lo que se le invita a participar en este protocolo.</i>
Procedimientos:	<i>Si usted acepta, se repetirá la prueba para COVID-19 para estar seguros de que ya no tiene la enfermedad y que consiste en tomar una muestra de secreción de la nariz y la garganta con un hisopo. Se hace además una revisión médica para asegurar que se sienta bien y se le tomarán 6 ml de sangre por medio de una punción en una vena del brazo para realizar biometría hemática, grupo de sangre y prueba de infecciones que se pueden pasar por la sangre. Si todos los resultados son normales y previa firma de autorización, se procede a la donación. Bajo estrecha vigilancia, se realiza la extracción de 450 ml de sangre y al completar dicha cantidad, se retira la aguja y se asegura se encuentre en buenas condiciones. Se le proporcionará un desayuno y se le entrega su constancia de donación voluntaria.</i>
Posibles riesgos y molestias:	<i>La punción venosa para la toma de muestra y para la donación puede provocar ligero dolor y ocasionalmente hacer un pequeño moretón. Durante la extracción de los 450 ml de sangre, puede presentar ligero mareo, náusea, ocasionalmente vómito, se puede bajar un poco la presión arterial. Son síntomas transitorios que pueden estar dados por nerviosismo, ansiedad, que desaparecerán en 10 a 15 minutos.</i>
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	<i>No hay un beneficio directo para el participante.</i>
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	<i>Se le entregarán los resultados de los estudios que se le realicen.</i>
Participación o retiro:	<i>Usted es libre de decidir si participa en este estudio.</i>
Privacidad y confidencialidad:	<i>Sus datos personales serán codificados y protegidos de tal manera que solo pueden ser identificados por los Investigadores de este estudio.</i>
Declaración de consentimiento:	
Después de haber leído y habiéndose explicado todas mis dudas acerca de este estudio:	
<input type="checkbox"/>	No acepto participar.
<input type="checkbox"/>	Si acepto participar.
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador Responsable:	Dr. En C. Jorge Luis Ble Castillo
Colaboradores:	Dra. Priscila Edith Escobedo Sánchez [(993) 206 4633]; Dr. Ibis De la Cruz Hernández [(993) 245 8061]
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité de Ética en investigación del Hospital General de Zona no. 2. Calle Francisco Trujillo Gurriá s/n, Colonia Pueblo Nuevo, Cárdenas, Tabasco. CP 86500. Correo electrónico: cei.27.001.20170221@gmail.com	
_____	_____
Nombre y firma del Donante	Nombre, dirección, relación y firma del Testigo 1
_____	_____
Nombre y firma de quién obtiene el consentimiento	Nombre, dirección, relación y firma del Testigo 2

Clave: 2810-009-013



Carta de consentimiento informado para paciente

 <p>INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD</p>	
<p>CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN PACIENTE CON COVID-19 O FAMILIAR RESPONSABLE EFICACIA Y SEGURIDAD DEL PLASMA CONVALECIENTE OBTENIDO POR DONACION DE SANGRE TOTAL EN PACIENTES CON COVID-19</p>	
Nombre del estudio:	
Patrocinador externo:	Ninguno
Lugar y fecha:	Villahermosa Tabasco a __ de _____ de 2021.
Número de registro institucional:	R-2020-785-139
Justificación y objetivo del estudio:	<i>La enfermedad por COVID-19 puede llegar a ser sumamente grave y mortal. Existen diversos tratamientos experimentales que podrían beneficiar al paciente, entre los que se encuentra el plasma de personas que ya estuvieron infectados y se recuperaron de la enfermedad. La administración de este tipo de plasma podría ayudar a disminuir la necesidad de oxígeno o de intubación, además de mejorar las molestias que actualmente presenta como dificultad para respirar, fiebre, dolor en el pecho, tos y congestión nasal por lo que se le invita a participar en este protocolo.</i>
Procedimientos:	<i>Si usted acepta participar en este protocolo los médicos que le atienden valoran su estado general y sus estudios de laboratorio y de radiología, para ver si el tratamiento con el plasma convaliente le puede ayudar en la recuperación de la enfermedad. En caso positivo, se le aplicará el plasma convaliente durante dos ocasiones separadas por un día a través de la vena, con vigilancia estrecha durante el procedimiento.</i>
Posibles riesgos y molestias:	<i>La transfusión de cualquier componente de la sangre puede tener efectos adversos que pueden ir de leves a graves. Puede haber fiebre, escalofrío, alergia, ronchas, se puede bajar la presión y en caso de que ocurra cualquiera de estos síntomas, se suspenderá inmediatamente la transfusión y se dará el tratamiento adecuado para la sintomatología que se presente.</i>
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	<i>El tratamiento con plasma convaliente podría disminuir la gravedad y los síntomas de la enfermedad por COVID-19.</i>
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	<i>Los resultados que se obtienen con la aplicación del plasma convaliente se podrían observar a partir de las 48 a 72 horas, lo cual se informará al paciente durante su estancia hospitalaria.</i>
Participación o retiro:	<i>Usted es libre de decidir si participa en este estudio y podrá retirarse del mismo en el momento que lo desee sin que esto afecte la atención que recibe del Instituto.</i>
Privacidad y confidencialidad:	<i>Sus datos personales serán codificados y protegidos de tal manera que solo pueden ser identificados por los Investigadores de este estudio.</i>
Declaración de consentimiento:	
Después de haber leído y habiéndome explicado todas mis dudas acerca de este estudio:	
<input type="checkbox"/>	No acepto / No acepto que mi familiar participe en el estudio
<input type="checkbox"/>	Si acepto / Si acepto que mi familiar participe en el estudio
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador Responsable:	Dr. En C. Jorge Luis Ble Castillo
Colaboradores:	Dra. Priscila Edith Escobedo Sánchez [(993) 206 4633]; Dr. Ibis De la Cruz Hernández [(993) 245 8061]
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité de Ética en investigación del Hospital General de Zona no. 2. Calle Francisco Trujillo Gurría s/n, Colonia Pueblo Nuevo, Cárdenas, Tabasco. CP 86500. Correo electrónico: cei.27.001.20170221@gmail.com	
_____ Nombre y firma del Paciente o familiar responsable	_____ Nombre, dirección, relación y firma del Testigo 1
_____ Nombre y firma de quién obtiene el consentimiento	_____ Nombre, dirección, relación y firma del Testigo 2

Clave: 2810-009-013



Escala SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)

	0	1	2	3	4
Respiración: PaO ₂ /FiO ₂ (torr)	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200 con soporte ventilatorio	≤ 100 con soporte ventilatorio
Coagulación: Plaquetas (x10 ³ /mm ³)	> 150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
Hepático: Bilirrubinas (mg/dL)	< 1.2	< 1.2-1.9	2-5.9	6-11.9	< 12
Cardiovascular: Hipotensión	No hipotensión	PAM < 70 mmHg	Dopamina ≤ 5 o dobutamina	Dopamina > 5 o EP ≤ 0.1 o NE ≤ 0.1	Dopamina > 5 o EP > 0.1 o NE > 0.1
Sistema nervioso: Escala de coma de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Renal: Creatinina (mg/dL) o uresis	< 1.2	1.2-1.9	2-3.4	3.5-4.9 o < 500 mL/día	> 5.0 o < 200 mL/día



Escala de progresión clínica COVID-19 (OMS)

	Puntuación
Muerte	6 puntos
Hospitalización + Uso de ECMO o VMI	5 puntos
Hospitalización + Ventilación No Invasiva u oxígeno suplementario de alto flujo	4 puntos
Hospitalización + Oxígeno suplementario (que no sea de alto flujo o VNI)	3 puntos
Hospitalización sin oxígeno suplementario	2 puntos
Alta hospitalaria	1 punto