



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

**PLASMA CONVALECIENTE: ALTERNATIVA TERAPÉUTICA PARA
CONTENER EL VIRUS SARS COV 2 (COVID 19)**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE LICENCIADO EN TECNOLOGÍA
MÉDICA**

**AUTORA: MARÍA FERNANDA PALMA ALARCÓN
PROFESORA GUÍA: TM. MgCs. MARÍA NATALIA VELIZ OLIVOS**

**TALCA-CHILE
AÑO 2021**

CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2022

Dedicatoria

A mi familia por creer en mí y estar en cada paso dado, en especial a mi madre Leontina por su amor y apoyo incondicional todos estos años, por el valor de ser madre y padre a la vez y demostrarnos a mi hermana y a mí en cada momento que cada sacrificio trae su recompensa; y a cada uno de mis amigos que fueron parte importante de este proceso, por cada enseñanza, apoyo y palabras de aliento en momentos difíciles para no rendirme.

Agradecimientos

A cada uno de los docentes de la Escuela de Tecnología Médica por la entrega constante de conocimientos durante los años de preparación, por compartir sus experiencias, acercándonos de cierto modo a la vida profesional; en especial a la TM Mg, Cs Natalia Veliz Olivo, profesora guía de esta memoria, por su ayuda, paciencia y disposición durante el proceso que permitieron el desarrollo de esta memoria.

INDICE DE CONTENIDO

	Pág.
RESUMEN	8
INTRODUCCIÓN	9
OBJETIVOS	11
1. OBJETIVO GENERAL	11
2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	11
METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA	12
MARCO TEÓRICO	13
1. Introducción sobre el plasma convaleciente	13
1.1 Generalidades del plasma sanguíneo	13
1.1.1 Proteínas plasmáticas	14
1.2 Generalidades del plasma convaleciente	16
2. Plasma convaleciente en pacientes COVID-19	17
2.1 Patogenia de la enfermedad COVID-19 por el virus SARS-CoV-2	17
2.2 Mecanismos de acción del plasma convaleciente	18
Efectos antivirales	19
Efectos inmunomoduladores	22
3. Protocolo de terapia transfusional	28

3.1 Plasmaféresis	30
3.2 Tipos de plasmaféresis	31
Plasmaféresis por centrifugación	31
Plasmaféresis por filtración de membrana	32
3.3 Protocolo de tratamiento en Chile	36
Reacciones adversas post-transfusionales	40
3.4 Protocolo de tratamiento en Venezuela	45
4. Estudios clínicos	50
CONCLUSION	63
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	64

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

	Pág.
Tabla 1. Principales proteínas plasmáticas y su función	15
Tabla 2. Separación de componentes de la sangre según su densidad	32
Tabla 3. Ventajas y desventajas de las plasmaféresis por centrifugación y filtrado de membrana	34
Tabla 4. Comparación de protocolos Chile y Venezuela	48
Tabla 5. Diferencias entre los estados críticos del paciente	51
Tabla 6. Escala SOFA con puntuación y rangos	52
Tabla 7. Puntaje de evaluación rápida secuencial de fallas orgánicas	52
Tabla 8. Comparación de los títulos de anticuerpos neutralizantes y carga sérica del virus SARS-CoV-2 antes y después de la transfusión del plasma convaleciente	57
Tabla 9. Comparación entre los estudios realizados con plasma convaleciente en China	59
Figura 1. Método de búsqueda de artículos	12
Figura 2. Afección pulmonar	18
Figura 3. Posibles mecanismos de acción del plasma convaleciente	19
Figura 4. Mecanismos de los anticuerpos neutralizantes	21
Figura 5. Sitios de activación S1/S2	22
Figura 6. Inmunidad adaptativa estimulada por coronavirus	25
Figura 7. Activación del sistema del complemento mediada por anticuerpos	27
Figura 8. Flujograma de proceso de transfusión	29
Figura 9. Proceso convencional de plasmaféresis	30
Figura 10. Movimiento de partículas y componentes	33

Figura 11. Cadena transfusional de España	36
Figura 12. Resumen de datos y riesgos asociados con la transfusión	41
Figura 13. TRALI inducido por anti-HNA-3a y el efecto de la infiltración	43
Figura 14. Mecanismos fisiopatológicos de TACO y TRALI en los pulmones	45
Figura 15. Ejemplo de número de identificación en el etiquetado del hemocomponente	47
Figura 16. Evolución de parámetros post transfusión	54
Figura 17. Cambios en el ELISA de IgG e IgM y los anticuerpos neutralizantes	55
Figura 18. Tomografía computarizada de paciente 1	56
Figura 19. Cambios dinámicos de los parámetros de laboratorio de los pacientes	58
Figura 20. Tomografía computarizada de tórax de dos pacientes	59
Figura 21. Titulación de anticuerpos en las unidades de plasma convaleciente transfundidas	61
Figura 22. Curva de supervivencia los 28 días, según gravedad de los pacientes	62

RESUMEN

En una pandemia como la causada por el virus SARS-CoV-2 implementaron medidas terapéuticas para recuperar a aquellos pacientes en estado grave como son aquellos internados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con el fin de que la sobrevivencia de estos pacientes aumentara. Es por esto por lo que se tomó en cuenta una terapia paliativa en pacientes críticos, la cual había sido utilizada con anterioridad en pandemias de la misma magnitud y que resultó un éxito. En otros países se han realizado diversos estudios con el plasma de convalecencia en paciente COVID-19 positivo en estado grave y que la recuperación y el cese de síntomas graves en esto ha sido eficaz.

La relevancia de esta terapia con plasma hiperinmune recae en los mecanismos de acción con los cuales actúa para combatir al virus, dentro de estos la que posee mayor importancia es el efecto antiviral que genera gracias a los anticuerpos neutralizantes ya que su mecanismo es impedir el ingreso del virus al interior de las células humanas mediante la unión de estos a glicoproteínas específicas del virión, además de este también se puede generar un efecto inmunomodulador en el que a través de los anticuerpos anti-SARS-CoV-2 en conjunto con citoquinas y el sistema del complemento ayudan a la disminución de los síntomas producto de su mecanismo para la reducción de la inflamación.

Esta revisión bibliográfica tiene como objetivos mencionar y describir aquellos mecanismos de trabajo del plasma convaleciente en un paciente con infección grave por SARS-CoV-2, además de dar a conocer que el tratamiento de plasma hiperinmune es efectivo en pacientes con este tipo de enfermedad como se ha visto a lo largo de la historia, junto con esto el protocolo a seguir para cada proceso, desde la selección de los donantes de plasma de convalecencia hasta los registros de la unidad para su posterior uso.

Palabras clave: Plasma convaleciente, anticuerpos neutralizantes, inmunomodulación en SARS-CoV-2, terapia COVID-19, plasma hiperinmune.

INTRODUCCIÓN

A lo largo de la historia, las enfermedades respiratorias producidas por coronavirus y los síndromes respiratorios agudos han sido de gran controversia hasta el día de hoy. El pulmón es uno de los órganos más frágiles y susceptible a infecciones y lesiones producto de algún virus o partícula generando daño en este, el cual llega a ser mortal producto de la lesión no solo a nivel pulmonar, sino que también sistémico dependiendo de la enfermedad. Como lo es en el caso de los coronavirus, más específicamente el COVID-19, esta corresponde a una enfermedad de tipo respiratoria aguda que tiene como agente causante el virus SARS-CoV-2, esta tuvo sus primeros infectados en la ciudad de Wuhan (China) en el mes de diciembre del 2019, de allí el número que acompaña a las siglas COVID, el cual se propagó rápidamente por el mundo generando una gran cantidad de decesos producto de este. Este virus tiene como vías de propagación, la transmisión de persona a persona, esta se produce a través del contacto con secreciones infectadas, principalmente a través del contacto con gotitas respiratorias grandes, pero también podría ocurrir a través del contacto con una superficie contaminada por gotitas respiratorias y posiblemente por la transmisión de pequeñas gotitas respiratorias en forma de aerosol (1). Estas gotas son de gran peso por lo que no quedan suspendidas en el aire y caen rápidamente al suelo o alguna superficie que entre en contacto. Como las principales enfermedades respiratoria su cuadro sintomático se asemejan a los de un resfriado común como lo son la tos seca y fiebre por lo que son inespecíficos, así como también puede presentarse pacientes asintomáticos. No obstante este cuadro se puede agravar y pasar a ser una neumonía severa que pueda provocar una afección más compleja como es el caso de la insuficiencia respiratoria la cual es causado por el síndrome de distrés respiratorio del adulto, esta última genera gran impacto en la enfermedad debido a que es una de las causas de la alta mortalidad del virus; La neumonía es la manifestación clínica más severa que comúnmente se ha presentado durante el transcurso de la enfermedad en pacientes graves. Esta se caracteriza principalmente por presentar fiebre, tos, disnea e infiltrados en las imágenes de tórax. (2)

Debido a las diferentes complicaciones que presenta esta enfermedad, es necesaria la implementación de técnicas terapéuticas paliativas con el fin de reducir los síntomas en los pacientes sobre todo en aquellos que se encuentran en estado crítico dentro de los centros hospitalarios. Unas de las técnicas que están siendo estudiadas es la de plasma convaleciente, tema central de esta revisión, se ha usado como tratamiento para diferentes enfermedades por infección de influenza AH1N1 donde redujo la mortalidad en pacientes en comparación con aquellos sin la terapia, al igual que en la enfermedad respiratoria del SARS en el 2003, estos estudios sirven como hincapié para la implementación de estos protocolos para enfrentar la pandemia que se está cursando y ocuparla como un apoyo a la recuperación de pacientes en estado crítico. Esta recuperación de paciente es lograda gracias los diferentes componentes que posee el plasma de convalecencia como lo son las inmunoglobulinas de tipo IgG las cuales juegan un rol fundamental al neutralizar el virus del SARS-CoV-2 producto de su mecanismo de acción, además de generar otros efectos como los inmunomoduladores, se produzcan respuestas en contra de la inflamación, en la cual se ven involucradas variadas células del sistema inmune. Efectos que se ven comprobados a través de pequeños estudios clínicos que muestran la efectividad de esta terapia de recuperación.

OBJETIVOS

1. Objetivos generales

1.1. Identificar la importancia del plasma convaleciente como terapia de recuperación en pacientes con COVID-19 en estado crítico.

2. Objetivos específicos

2.1. Describir los posibles mecanismos de acción del plasma convaleciente en terapia para COVID-19.

2.2. Diferenciar los diversos protocolos para el tratamiento en pacientes críticos de COVID-19.

METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA

En la presente revisión se realizó una búsqueda de artículos bibliográficos de diferentes fuentes de información primarias y secundarias, en la selección de esta se tomaron en cuenta estudios e información que fueron publicados entre el año 2009 y el 2021 en los sitios como PubMed, en esta plataforma se encuentran más de 2.100 publicaciones relacionados con este tipo de tratamiento de plasma convaleciente, de las cuales 1.762 fueron publicadas desde el año 2000 a la fecha y alrededor de 1.200 de estas publicaciones, relaciona a este tratamiento con la enfermedad por el virus SARS-CoV-2 , Scielo, entre otros. Dentro de estos se encuentran estudios clínicos realizados en pacientes, evaluando la efectividad del plasma convaleciente en pacientes en estado crítico como aquellos con soporte de ventilación mecánica producto de la infección por COVID-19, además de revisiones acerca de la plasmaféresis y el protocolo que se debe llevar a cabo y mecanismos de acción de la terapia en los pacientes. Se incluyeron artículos de ensayos clínicos y metaanálisis y revisiones de revistas médicas de corriente principal, además de libros específicos del tema en español e inglés. En este proceso se utilizaron términos claves como “plasma convaleciente”, “terapia COVID-19”, “anticuerpos neutralizantes”, “COVID-19”.

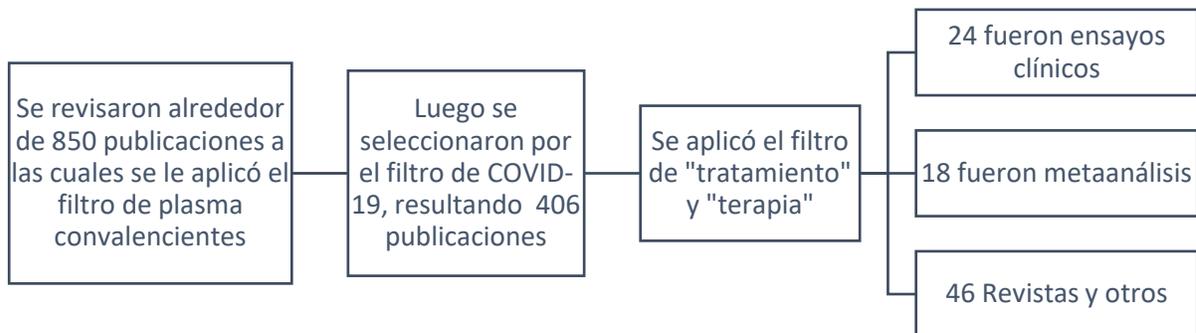


Fig. 1: Método de búsqueda de artículos. Elaboración propia Palma M. (2021)

MARCO TEÓRICO

1. INTRODUCCIÓN SOBRE PLASMA CONVALECIENTE

El plasma convaleciente se viene estudiando de hace muchos años atrás, donde ha servido como un apoyo en la terapia de diferentes pandemias de las cuales el mundo ha sido testigo como es el caso del SARS, MERS, hepatitis B, poliomielitis, sarampión, ébola y la H1N1, en la que Hung y sus colegas pusieron a prueba esta terapia de plasma convaleciente pero en este caso de H1N1 del cual resultó que los pacientes transfundidos con este tipo de plasma, que contiene anticuerpos que ayudan a contener al virus, en comparación con los controles, su riesgo de mortalidad se vio reducido de manera significativa. De igual manera se estudió la carga viral y los componentes que conllevaban a un deterioro en la salud del paciente, los cuales también se vieron disminuidos en aquellos pacientes infectados (15).

Así como los estudios que se realizaron para la H1N1 también se realizaron para el ébola en Conakry, Guinea, en el que se diseñó un protocolo de inclusión al estudio y consentimiento informado por parte de los pacientes, donde se realizaron diferentes estudios de laboratorio como la RT-PCR, pruebas de tipificación de sangre, entre otras. En este estudio se incluyeron 84 pacientes, de los cuales el procedimiento fue aceptado, pero en este caso la diferencia con el grupo control no fue significativa (16).

1.1. Generalidades del plasma sanguíneo

El tejido sanguíneo al cual también llamamos sangre presenta diferentes componentes donde encontramos principalmente células como los eritrocitos, leucocitos y plaquetas además de una porción llamado plasma, este último corresponde a un fluido extracelular, es decir, a la parte líquida de la sangre, este corresponde al 55% del volumen

total. Está constituido por diferentes sustancias tanto de tipo orgánicas como inorgánicas, dentro de las sustancias orgánicas podemos encontrar las proteínas plasmáticas como lo es el fibrinógeno, seroalbúmina y seroglobulinas; las sustancias nutritivas como glucosa y ácidos grasos; gases como el O₂ y el CO₂; así como también hormonas secretadas por glándulas endocrinas y productos del metabolismo proteínico como la urea y creatinina. Por otro lado, tenemos las sustancias de tipo inorgánicas, dentro de ellas se encuentra el agua en su gran mayoría como componente sanguíneo (90%) y las sales minerales o electrolitos como el cloruro de sodio, bicarbonato, fosfatos, etc. (5)

1.1.1. Proteínas plasmáticas

El plasma como se nombró anteriormente posee diversos componentes, dentro de estos unas de las más importantes son las proteínas plasmáticas las cuales deben estar en un constante equilibrio entre su formación y utilización dentro del organismo. Estas proteínas son sintetizadas en el hígado con excepción de las inmunoglobulinas y se pueden clasificar, de acuerdo, a sus funciones (3):

- Proteínas con función de transporte y asociados a sistemas buffer.
- Proteínas reactantes de fase aguda, llamadas así porque en situaciones de stress, procesos inflamatorios o traumatismos aumentan su concentración para compensar esos estados.
- Proteínas sintetizadas por el sistema inmunocompetente.

Podemos encontrar una diversidad de proteínas las cuales poseen diferentes funciones, como se puede apreciar en la tabla 1. Una de las funciones más importantes es la inmunológica debido a que en este se encuentran las inmunoglobulinas que pueden mediar tanto como un anticuerpo como también en intervenciones inflamatorias las cuales serán claves en el proceso de recuperación.

Tabla 1: Principales proteínas plasmáticas y su función.

Proteína	Función
Enzima	Catalizadora
Actina/Miosina	Contracción
Anticuerpos	Inmunológica
Fibrinógeno	Coagulación
Buffers débiles	Equilibrio ácido-base
Insulina	Hormona
Transferrina	Transporte
Albúmina	Presión osmótica

Fuente: Tomado y adaptado de Marassi E. 2008 (6)

El uso del plasma en general puede ser utilizado en diferentes productos según la situación lo requiera, como en el caso de una hemorragia o una coagulación vascular diseminada (CID) por ejemplo se necesitará el reemplazo de múltiples deficiencias de factores de la coagulación, con el fin de volver a tener una hemostasia, es decir, en aquellos pacientes que tiene problemas en las vías de coagulación para esto es necesario realizar pruebas que nos indiquen la deficiencia midiendo el tiempo de protrombina (TP), el tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT), plaquetas (PLT) recuento y función, y el nivel de fibrinógeno. También es utilizado en el reemplazo de un solo factor debido a la deficiencia de este.

1.2. Generalidades del plasma convaleciente

El plasma convaleciente o también llamado plasma hiperinmune es aquel que se obtiene por medio de la plasmaféresis de aquellos pacientes que están en remisión de la infección frente a la cual se desarrollaron anticuerpos, esto es usado como terapia en aquellos pacientes en estado crítico debido a que al contener anticuerpos del estos podrían suprimir la virulencia debido a que producirán la destrucción del microorganismo invasor, por lo que se ha utilizado como método terapéutico para algunas infecciones como la de la influenza H1N1. Es el plasma recolectado de aquellos pacientes que sobrevivieron a la enfermedad infecciosa como en este caso el causado por el virus SARS-CoV-2, el cual generó estos anticuerpos que son usados para inmunizar al paciente en estado crítico con la misma enfermedad, con esta transferencia de anticuerpos se va a generar una respuesta inmune con la finalidad de contener la enfermedad.

La inmunización pasiva puede ser usada como método paliativo en los pacientes internados de gravedad producto de la infección, donde actúa por diferentes mecanismos ya sean antivirales o por métodos inmunomoduladores. El plasma de aféresis es actualmente la herramienta terapéutica preferida por varios motivos: mayores volúmenes recogidos por sesión, posibilidad de donaciones más frecuentes y ausencia de impacto en la hemoglobina del donante gracias a la reinfusión de sus hematíes. (18)

2. PLASMA CONVALECIENTE EN PACIENTES COVID-19

2.1. Patogenia de la enfermedad COVID-19 por el virus SARS-CoV-2

El patógeno encargado de producir la enfermedad del COVID-19 corresponde al virus llamado SARS-CoV-2, el cual es parte del grupo de virus de ARN monocatenarios, su origen es de tipo zoonótico lo que quiere decir que se puede transmitir entre animales y también humanos, según diversas fuentes se dice que se originó de un murciélago. Este virus puede infectar las vías respiratorias tanto superiores como inferiores, produciendo el síndrome respiratorio agudo severo, acompañado de síntomas más comunes como lo son la fiebre alta, disnea, tos seca, dolor de garganta, entre otros; pero a su vez puede propagarse por el cuerpo produciendo no solo las consecuencias respiratorias, sino que también las enfermedades gastrointestinales y cardiacas como lo es la inflamación del miocardio. Este virus como se mencionó anteriormente se propaga a gran velocidad a través de partículas de gotitas o aerosoles por medio del estornudo o al momento de hablar de una persona infectada, tiene un periodo de incubación de aproximadamente cinco a seis días.

Lo que ocurre en la infección producto del SARS-CoV-2 es que se produce una sobreactivación del sistema inmunológico lo cual puede conllevar a su vez la hiperinflamación sistémica o también llamada “tormenta de citocinas” debido a las IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-17, IL-8, TNF α Y CCL2. Estas afectan al sistema de manera tal que producen una inflamación y compromiso pulmonares grave como se puede observar en la figura 2. ([9], [10], [11])

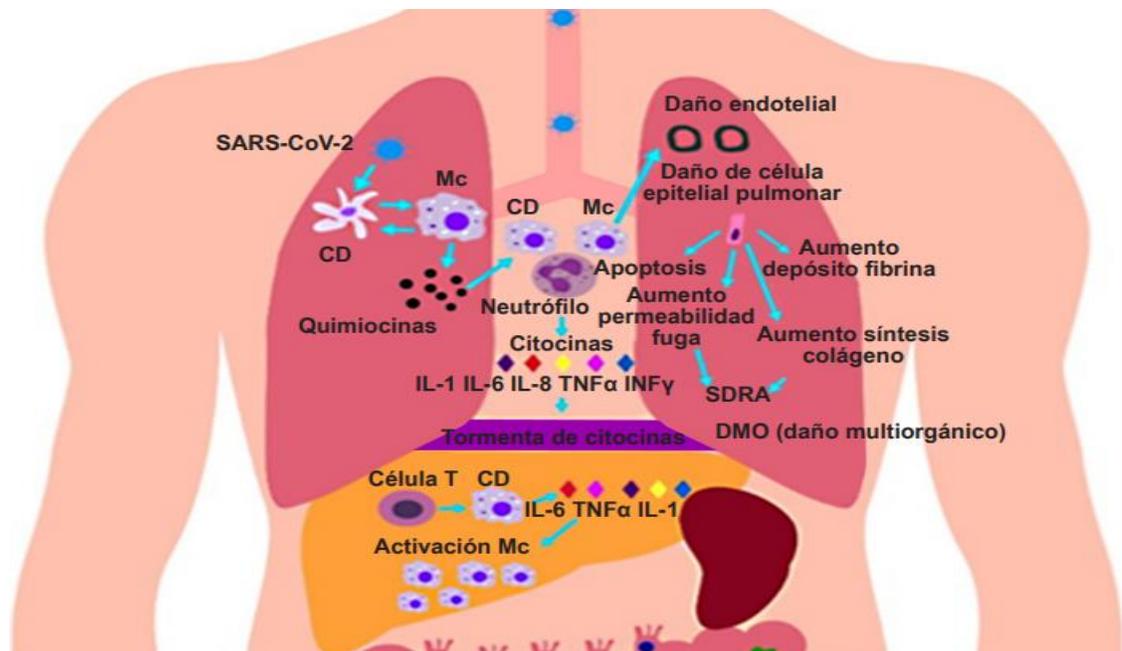


Fig. 2: Afección pulmonar grave. Se puede observar una respuesta del sistema inmune elevada producto de la liberación exagerada de citocinas, que mediante la activación de macrófagos van a generar el daño a nivel endotelial del pulmón, lo cual va a conllevar a una fibrosis y con esto a una reducción de la capacidad pulmonar. **Fuente:** Tomado y adaptado de Parra-Izquierdo V. y col., 2020 (11)

2.2. Mecanismos de acción del plasma convaleciente

El plasma de convalecencia está compuesto por diferentes elementos como se mencionó anteriormente dentro de estos está el agua, factores de la coagulación, citoquinas y proteínas, específicamente de los anticuerpos, los cuales son un punto clave en la efectividad de esta terapia producto que serán los encargados reconocer al virus y defender al cuerpo de esta infección. Como este es un plasma de aquellos pacientes recuperados de la infección por COVID-19 dentro de los anticuerpos que poseen se encuentran los que son específicos para el virus y se encuentran en gran cantidad.

Como se observa en la figura 3, existen distintos mecanismos antivirales e inmunomoduladores los cuales se ven involucrados en la recuperación del paciente crítico de manera importante generando distintos efectos como es el caso de los anticuerpos neutralizantes que mediante estos el virus se podrá contener y generar la eliminación o a través de la inmunomodulación mediante las respuestas de diversas citoquinas encargadas de la disminución de la inflamación.

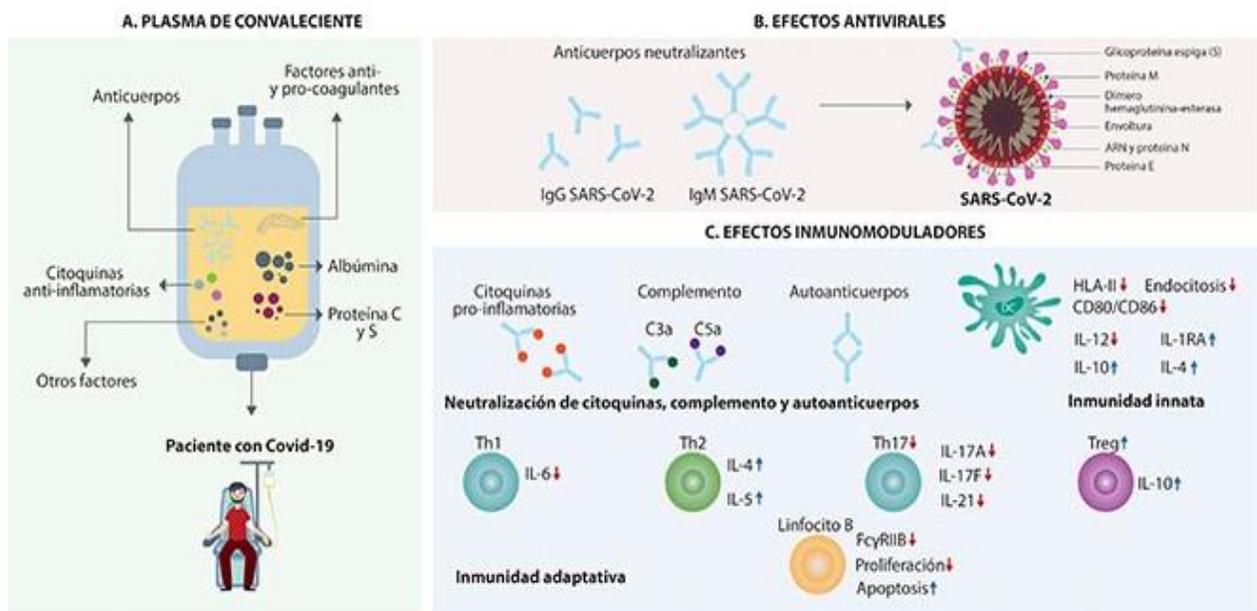


Fig. 3: Posibles mecanismos de acción del plasma convaleciente. **A:** Principales componentes del plasma convaleciente, **B:** Efectos antivirales de los anticuerpos neutralizantes. La inmunoglobulina IgG es predominante sobre la IgM, **C:** Los efectos antiinflamatorios del plasma de convaleciente incluyen la red de autoanticuerpos y el control de un sistema inmunitario hiperactivo.

N: nucleoproteína; **M:** membrana. **Fuente:** Tomada de Rojas M. y col., 2020 (9)

Efectos antivirales

Este efecto recae principalmente en la acción de los anticuerpos específicos contra la infección estos corresponden a anticuerpos neutralizantes. Estos pueden unirse a un

patógeno, neutralizando así su infectividad directamente, o pueden actuar mediante la activación del sistema del complemento, la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y/o la fagocitosis, la cual también puede contribuir a su efecto terapéutico como se puede ver en la figura anterior (fig. 2). (5)

Esto sucede debido a que el donador, ya recuperado de la infección, en su plasma posee una concentración de estos anticuerpos que serán destinados a neutralizar el virus, esto se debe a que la glicoproteína espiga de transmembrana será la que se encargará de unir el virus con los receptores en la células huésped, esto mediante las distintas subunidades que posee, una de ellas denominada subunidad S1 la que está encargada de la unión al receptor de la célula huésped y la subunidad S2 con la función de fusionar las membras tanto celular como viral; por lo que al unirse los anticuerpos anteriormente nombrados al receptor de la proteína S con el dominio S1 y S2 este va a provocar la inhibición de la entrada del virus y por consiguiente la amplificación de este, para este tipo de coronavirus los dominios interactúan directamente con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) el cual se convierte en un receptor del virus con gran afinidad al virus SARS-CoV-2 generando una unión más eficiente . ([9],[12],[38])

En la figura 4 (19) se puede ver de forma más detallada como actúan los anticuerpos neutralizantes que se encontraban en el plasma del donador ya recuperado de COVID-19, donde se muestra la unión del anticuerpo en la proteína espiga del virus SARS-CoV-2 lo cual genera un bloqueo de la infección producto de que el virus no se podrá unir a la célula humana mediante la proteína ACE2, provocando un bloqueo del virus a nivel del órganos, una vez producida la unión ya la proteína S del virus no se podrá unir al receptor dejando de ser funcional.

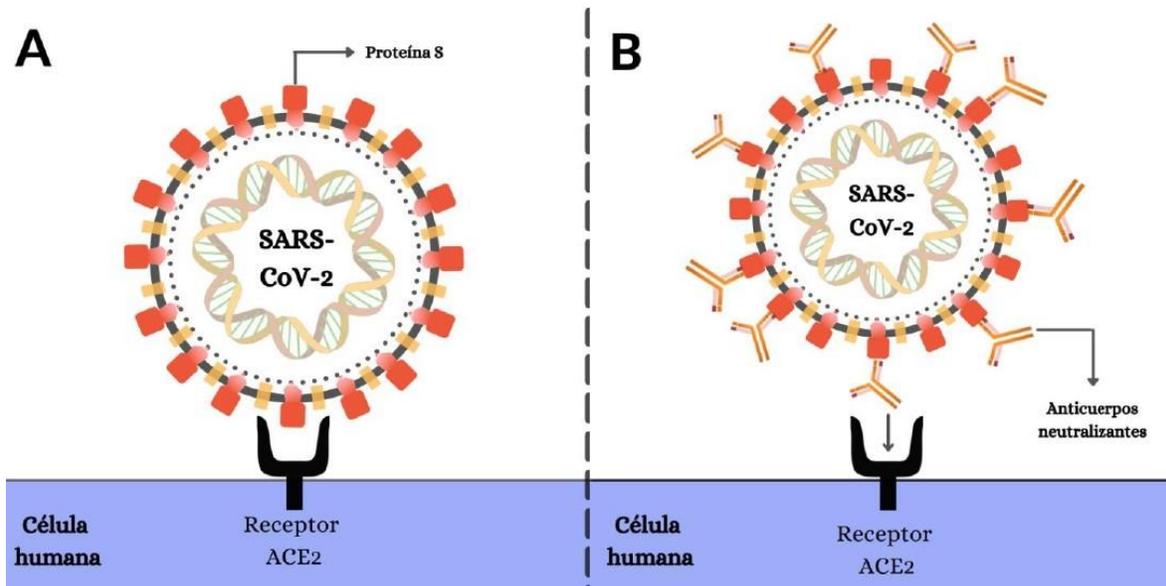


Fig. 4: Mecanismos de los anticuerpos neutralizantes. **A:** Infección provocada por el virus SARS-CoV-2 mediante la unión de la proteína S al receptor ACE2. **B:** Bloqueo de la infección mediante los anticuerpos neutralizantes impidiendo la unión del virón a la célula humana.

S: Spike. **ACE2:** Enzima convertidora de angiotensina 2. **Fuente:** Elaboración propia Palma M. (2021)

Esta unión entre la célula del hospedero y el virus se produce debido a la sinergia en los cambios conformacionales en la glicoproteína (por la unión al receptor o por necesidad de un factor adicional como la activación proteolítica (40)), lo cual va inducir la entrada del SARS-CoV-2 a la célula, esto por una cebado que realizan las proteasas del huésped entre la interfaz de las subunidades de la proteína S1/S2, este sitio de dominio es activado a través de la serina, la cual se encuentra en diferentes órganos como los pulmones, hígado, entre otros lo que hace que el virus pueda atacar a los múltiples órganos que lo presentan, este cebado proteolítico es realizado posterior a la activación del péptido de fusión mediante una escisión proteolítica en la subunidad S2. (39)

Este tipo de mecanismos también son descritos en otros coronavirus como en el SARS-CoV el cual posee subunidades al igual que el SARS-CoV-2, las cuales comparten identidad de secuencia de aminoácidos en un 76% (38) y que interactúan de manera directa con el receptor ECA2 para el ingreso a la célula humana. La diferencia de esto recae en el sitio S1/S2 y en el péptido de fusión donde este último posee una conformación más compacta para el SARS-CoV-2 que para el SARS-CoV, además que el sitio S1/S2 está más expuesto al momento de la escisión proteolítica por proteasas en las células huésped (Fig. 5). (39)

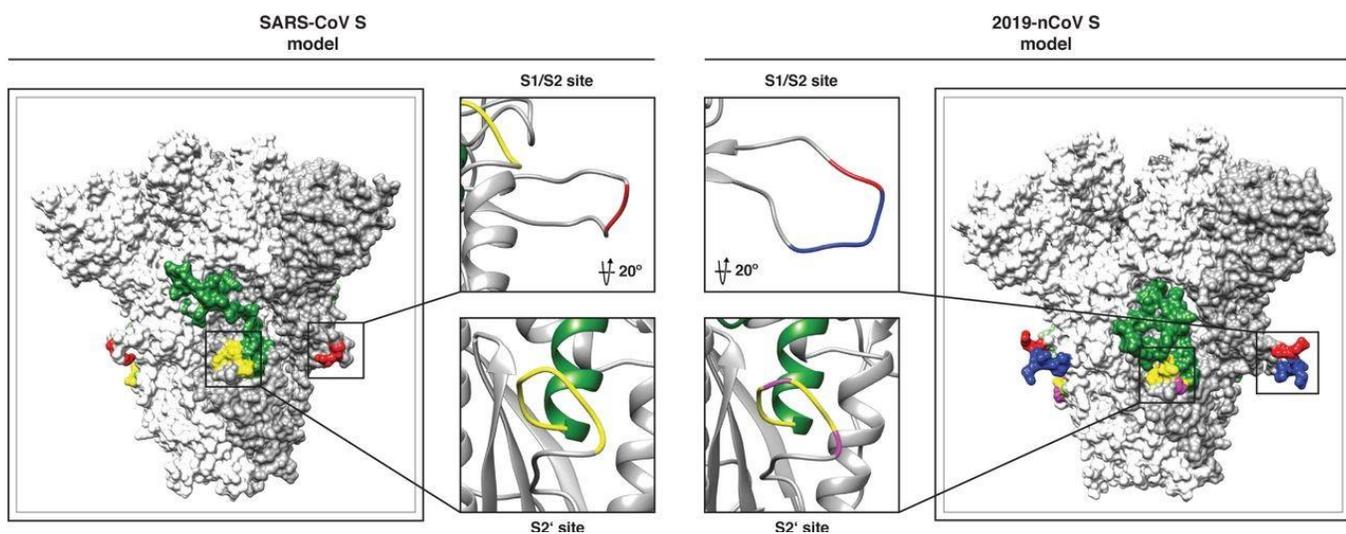


Fig. 5: Sitios de activación S1/S2. Se comparan los sitios de activación S1/S2 de la glicoproteína S que dan paso a la fusión del virus con la célula hospedera, tanto en el virus del SARS-CoV y como del SARS-CoV-2. La homología de los sitios S1/S2 en rojo y las diferencias en color azul. La homología en el sitio S2' en amarillo y las diferencias en color morado. **Fuente:** Tomada y adaptada de Jaimes JA. y col., 2020 (39)

Efectos inmunomoduladores

Este tipo de efecto posee el mecanismo de citotoxicidad la cual está mediada por los anticuerpos, generando activación del complemento y fagocitosis. En el cual se puede observar que las inmunoglobulinas cumplen con el rol de mejorar de cierta manera la

condición del paciente, esto quiere decir ayudar en la recuperación (13), debido a que al unirse al virus esta no contendrán la amplificación del virus en cuestión.

Este efecto de inmunomodulación posee variados mecanismos aparte de las citoquinas y células dendríticas como se puede apreciar en la figura 2C, en el caso del complemento esta cascada se ve inhibida por anticuerpos y hay un límite en la formación de inmunocomplejos, se debe a que la cascada del complemento se encarga de cierta manera a la inflamación sistémica e infiltración celular generando de esa manera un daño tisular.

Durante la enfermedad se produce una sobreactivación del sistema inmunológico provocando una “tormenta de citoquina” proinflamatorias como se muestra en un estudio realizado Colombia en el 2020 los pacientes internados en la UCI las concentraciones de IL-2, IL-7, CSF-G (factor estimulante de colonias de granulocito), MCP1 (proteína quimiotáctica de monocitos 1) y TNF-alfa fueron mayores que en aquellos pacientes no ingresados a la unidad de cuidados críticos (11), además de estas interleucinas otras también se vieron aumentadas independiente de la gravedad como son IL-1B, IL-1RA, IL-8, IL-9 y otros como IFN-gamma, etc. Todas estas se ven aumentadas debido al exceso de producción ya que son citocinas proinflamatorias, asociadas al daño pulmonar grave que se genera y su inflamación.

La tormenta de citocinas que son secretadas puede variar en su función ya que algunas pueden ser de acción proinflamatoria como otras que su funcionalidad recae en ser antiinflamatorias, siendo estas últimas las encargadas de regular la respuesta en el huésped. Cuando el virus ingresa a la célula comienza una cascada acciones que llevan a un cuadro clínico mayor como en el caso de la inflamación, esta se da una vez que las células del sistema inmune innato reconocen estructuras del virus, al cual se le denomina patrón molecular asociado al patógeno (PAMP) estos se unen a receptores de patrones de

reconocimiento (PRR) que están ubicados en las células fagocíticas en este caso del humano generando una cascada de señalización la cual resulta en la producción de citocinas. (11)

El virus se va a unir a uno de los tipos de PRR como el TLR2 o TLR3, lo que va a generar que se active las cascadas de citoquinas, dentro de esta producción estarán tanto las citoquinas proinflamatorias como la IL-1 la cual estará encargada de inducir la inflamación tisular y por otra parte se producirán IL-6 actuará de manera tal que inhiba los efectos inflamatorios

En este punto las células dendríticas tendrán un rol fundamental, ya que actúan como células presentadoras de antígenos como se puede observar en la figura 6. Se encargan de la detección de señales de peligro y trasladar a estructuras secundarias para la respuesta inmune adaptativa; encargadas de la producción de citoquinas antiinflamatorias como las IL-10, IL-4 e IL-13, entre otras. Estas células poseen dos tipos de habilidades la primera es que tiene una capacidad de activar la respuesta de linfocitos T auxiliares CD4+ y citotóxicos como el CD8+, mientras que la segunda es la capacidad que poseen en la realización de la presentación cruzada de antígenos, de manera tal que se pueda endocitar antígenos extracelulares como los del virus, procesar los antígenos y presentarlos en los complejos de histocompatibilidad I y II. (42)

La administración de IgIV puede anular la maduración de las CD, así como una reducción en la producción de IL-12 la cual es una citoquina proinflamatoria, junto con esto aumenta la producción de IL-10 que corresponde a una citocina antiinflamatoria. La IgG que es transferida en el plasma convaleciente tiene la capacidad de neutralizar citocinas como TNF-alfa e IL-1beta que son responsables de la acción proinflamatoria (22) que también se puede dar en conjunto con las IL-1 e IL-6 produciendo daño tisular. La neutralización que se genera por parte de las citoquinas es mediante la producción de

aquellas citoquinas antiinflamatorias con el fin de modular la inflamación de los tejidos y equilibrar la producción de las quimioquinas que generan inflamación y destrucción del tejido.

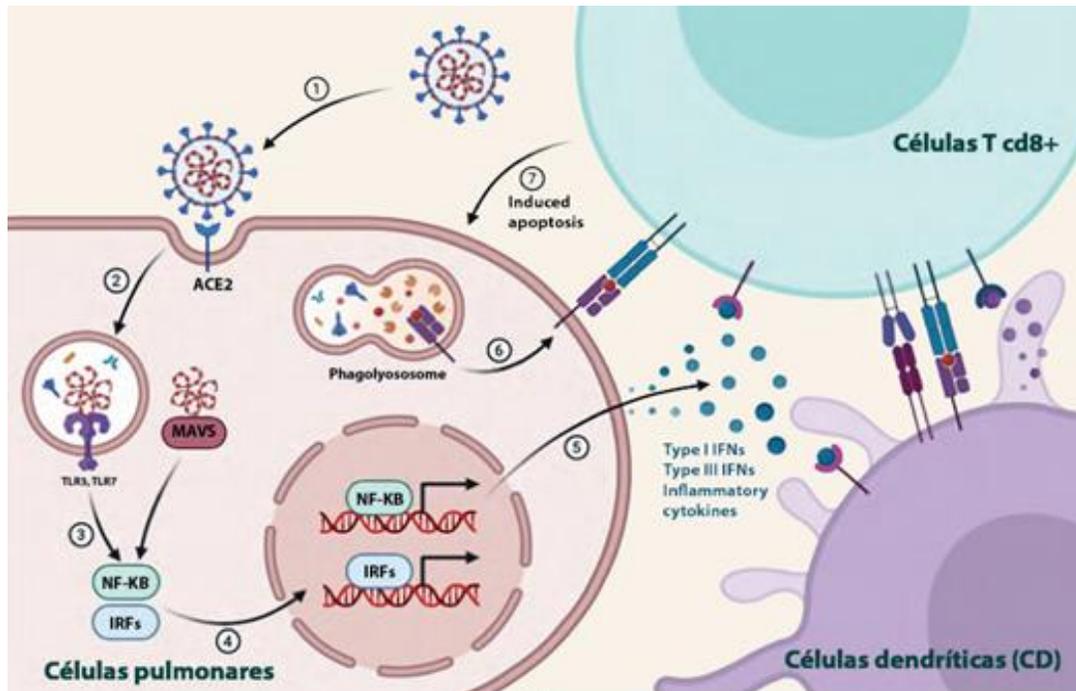


Fig. 6: Inmunidad adaptativa estimulada por coronavirus. Una vez ingresado el RNA viral a la célula del hospedero se activan sensores endosomales y citoplasmáticos como el TLR3 o TLR7 y MAVS respectivamente, estos a su vez activarán a factores reguladores como lo es el IRF para la inducción de citocinas inflamatorias incluidos los INFs. Las células dendríticas por su parte toman al antígeno para migrar a los órganos linfoides y poder dar paso a la inmunidad adaptativa, lo que recae en que las células T CD8+ induzcan la apoptosis luego del reconocimiento del antígeno. **Fuente:** Tomada de Alcántara LE., 2020 (41)

Al transfundir el plasma de convalecencia, la respuesta de los anticuerpos específicos transfundidos en los linfocitos B se produce una un establecimiento de memoria inmunológica y junto con estas también la respuesta de la activación citotóxica de en los linfocitos T CD8+. En el cuadro clínico de la enfermedad SARS se produce una

eliminación de las células T CD4+ lo cual va a conllevar a la neumonitis y a una reducción en los anticuerpos que son efectivos contra el SARS, por lo que al activarse las células B y con ello la respuesta de los anticuerpos controlando la infección. Los linfocitos T helper por su parte en particular el subtipo Th-1 es muy importante para la eliminación de aquellas células que fueron infectadas por el virus, puesto que ellas son las encargadas de la producción de interleucinas como la IL-2, IL-12 e INF-gamma, la primera de gran importancia ya que esta es secretada en grandes cantidades por las células ya sean T, NK o las CD, encargada de la proliferación y activación de las células de inmunidad y por sobre todo la diferenciación de los linfocitos B y T CD8+. Por otro lado, los linfocitos T citotóxicos son clave en el proceso de recuperación de la enfermedad ya que se encargan de inducir la apoptosis en aquellas células infectadas por el virus para la remisión de esta. [(42), (43)]

Como otro punto de gran importancia se encuentra el efecto que generan los anticuerpos específicos presentes en el plasma convaleciente en la activación de la cascada del complemento, específicamente de C3a y C5a (figura 7), lo que va a producir una disminución en la formación de los inmunocomplejos, debido que al activarse el complemento este ayudará a que se genere el daño tisular puesto que va a contribuir a que los neutrófilos viajen a los pulmones de tal manera que se siga generando el daño tisular, además estar relacionado con la inflamación sistémica. Al realizar la terapia con plasma hiperinmune, las IgG que están contenidas en este limitarán la cascada inflamatoria a través de la neutralización que se va a generar sobre las citocinas IL-1B y TNF-alfa. (22)

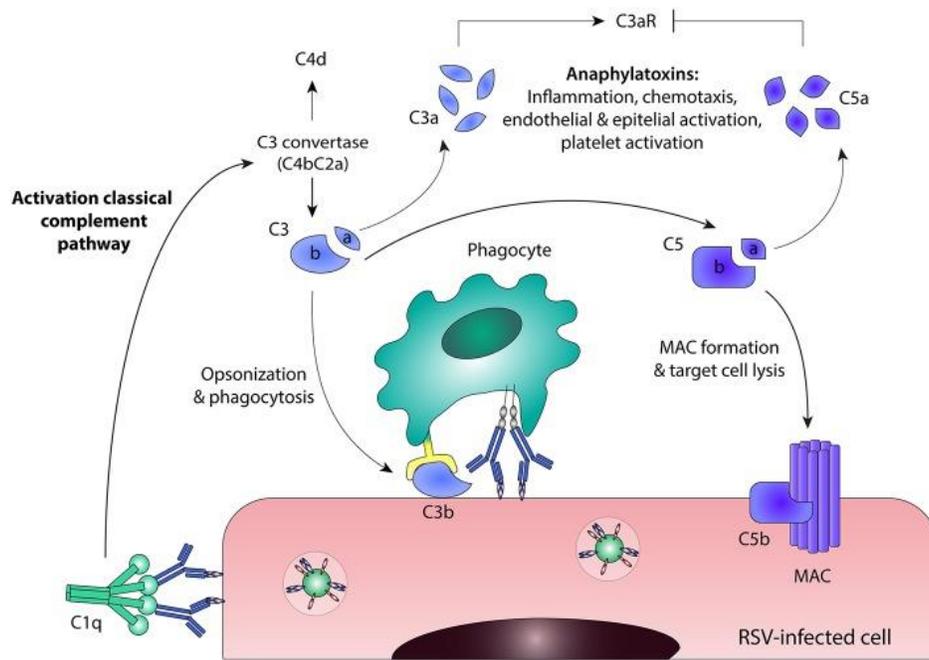


Figura 7: Activación del sistema del complemento mediada por anticuerpos. Al unirse la C1q con la célula infectada por el virus que está unida a los anticuerpos, conducirá a la activación del sistema, mediante la escisión C3 en C3a y C3b. Por otro lado, C5 también escinde en C5a y C5b, en este punto la mediación de C3a y C5a son anafilatoxinas las cuales estimulan la proinflamación, ambas actúan de manera contraria ya que C3a induce a la señalización de C3aR, mientras que C5a inhibe la expresión de este receptor. **Fuente:** Tomada de Ferrari G. y col., 2019 (44)

3. PROTOCOLO DE TERAPIA TRANSFUSIONAL

Para la obtención del plasma convaleciente se debe realizar un proceso de aféresis donde se separará, mediante un dispositivo extracorpóreo, los distintos componentes de la sangre total logrando una extracción selectiva, con el fin de obtener el hemocomponente necesario para que sea transfundido al paciente COVID-19 de manera tal que esta aféresis terapéutica mejore la salud de este.

Según la guía de la organización de médicos y profesiones reunidos, *American Society for Apheresis* (ASFA), la aféresis posee categorías para su práctica clínica en las cuales se indican los criterios que se deben tener en cuenta para cada una mediante la evaluación con búsqueda exhaustiva y la actualización de esta, cuenta de cuatro categorías que son las siguientes (28):

- Categoría I: Se acepta como tratamiento de primera línea, ya sea como tratamiento primario o asociado a otros modos de tratamiento.
- Categoría II: Se acepta como tratamiento de segunda línea, ya sea como tratamiento independiente o en conjunción con otras modalidades de tratamientos.
- Categoría III: La función óptima de la terapia de aféresis terapéutica (AFT) no está establecida. La toma de decisiones debe ser individualizada.
- Categoría IV: La evidencia demuestra o sugiere que la aféresis es ineficaz o dañina.

Para que una transfusión se realice se debe hacer una evaluación médica al paciente y que este requiera de la terapia y junto con esto comienzan las acciones en la UMT para realizar el despacho de la unidad (48), además de las pruebas correspondientes con la muestra del usuario y la revisión de los diferentes documentos con respecto a la transfusión, en el caso de que la paciente ya haya recibido algún tipo de transfusión anteriormente. En el siguiente flujograma (figura 8) se explica el proceso para una transfusión de principio a fin.

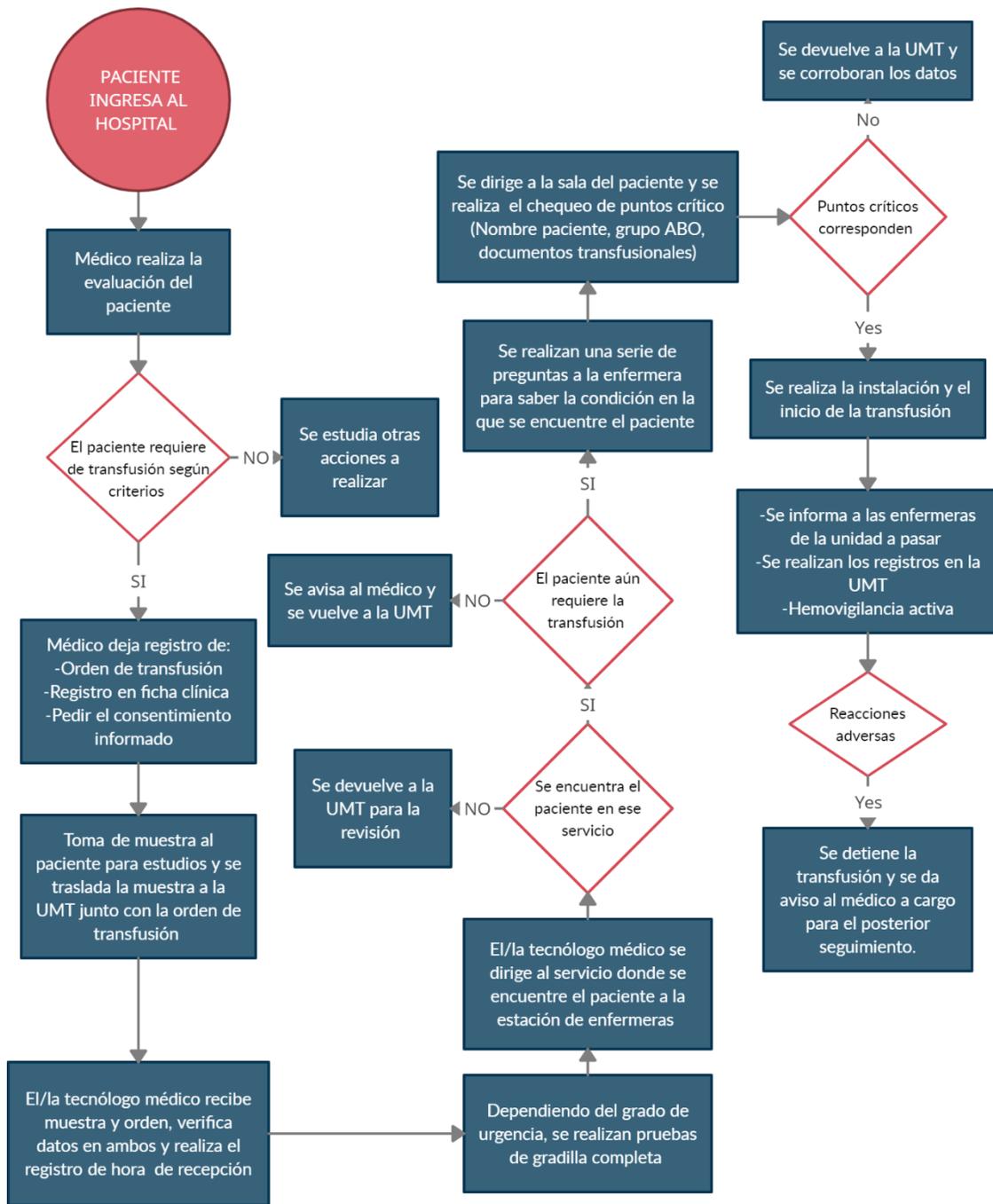


Fig. 8: Flujograma de proceso de transfusión. Proceso y acciones de llevar a cabo al momento de un requerir una transfusión. **Fuente:** Elaboración propia Palma M. (2021)

3.1 Plasmaféresis

La plasmaféresis es un procedimiento extracorpóreo como se ve en la figura 9, en el cual a partir de la sangre extraída del paciente se procede a separarla en sus componentes plasma y elementos celulares. Constituye una variedad de aféresis, y su objetivo principal es remover elementos específicos del plasma, los cuales se consideran que son mediadores de procesos patológicos (6). Donde el volumen que es extraído debe ser menos del 15% del total del plasma sanguíneo.

De esta aféresis se pueden obtener diferentes componentes como lo son los anticuerpos neutralizantes, proteínas como las citocinas antiinflamatorias, factores de la coagulación, defensinas y otros que se encuentran en el plasma convaleciente.

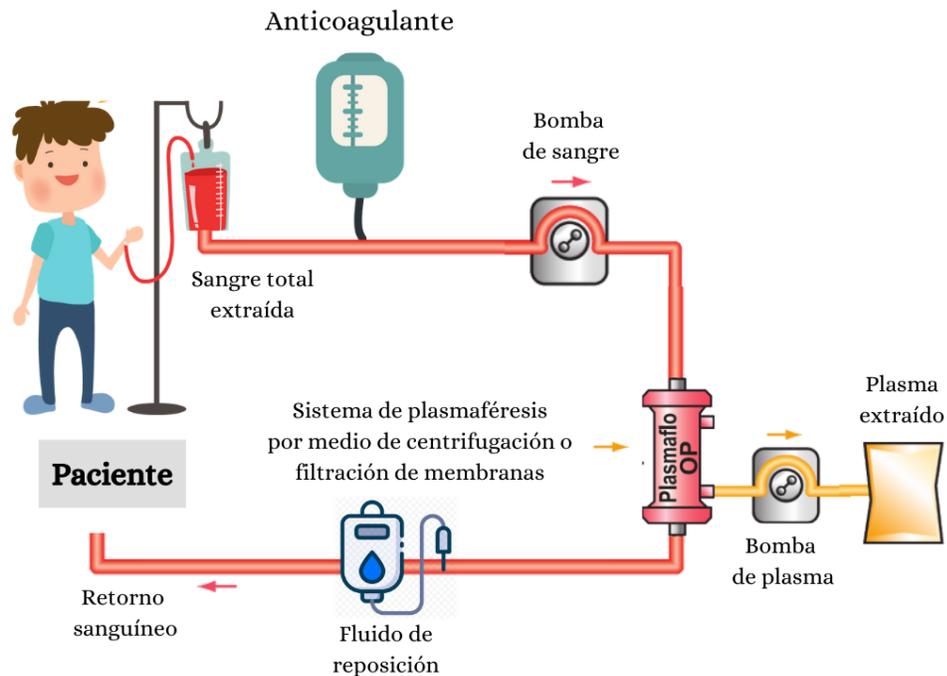


Fig. 9: Proceso convencional de plasmaféresis. Esquema del proceso de plasmaféresis para la separación del hemocomponente necesario. **Fuente:** Elaboración propia Palma M. (2021)

Para que esta terapia se realice de manera exitosa se debe tener en consideración diferentes aspectos como lo son los accesos vasculares, los cuales deben ser los adecuados para lo cual en los tratamientos que son a corto plazo es necesario el uso de las venas periféricas mediante la venopunción, en este punto se pueden encontrar algunas complicaciones con los accesos como una obstrucción de esta producto de un taponamiento total o parcial, una mala posición del catéter generando que no cumpla la función en su totalidad por lo que se procedería a cambiarlo, por otro lado hay que también el anticoagulante a utilizar al principio de la plasmaféresis independiente de la técnica que se utilice, en el caso de la plasmaféresis mediante la centrifugación es necesario el citrato y en la plasmaféresis por filtración o por separación se debe utilizar la heparina, lo cual será explicado en el inciso 3.2 según corresponda.

3.2 Tipos de plasmaféresis

Plasmaféresis por centrifugación

En este tipo se separan las células sanguíneas, en relación con su densidad, como se muestra en la tabla 2, por lo que al centrifugar la muestras los elementos celulares se irán hacia la periferia y el plasma por su parte quedará en la parte central de la centrífuga donde se está realizando el proceso, posterior a esto se va a retornar el componente celular al paciente, una vez que se haya realizado la redilución y calentamiento.

Al principio de esta técnica se debe agregar un anticoagulante que como anteriormente se mencionó para la técnica por centrifugación debe ser el citrato, donde este se unirá al calcio y va a producir una reducción del calcio ionizado en el circuito y con esto se debe realizar constantemente una vigilancia de los niveles de calcio con el fin de evitar una hipocalcemia en el paciente (28).

Este método posee la ventaja de permitir la citoféresis lo cual consiste en el retiro del grupo celular que quiera ser analizado o de interés, ya sea para donaciones como para fines terapéuticos. Para esto se requiere de un anticoagulante con citrato, producto de esto se puede generar hipocalcemia. Se puede realizar a través de técnicas manuales o mecánicas y esta última a su vez puede ser intermitentes o continuas.

Tabla 2: Separación de componente de la sangre según su densidad

HEMOCOMPONENTES	DENSIDAD
Plasma	1,025 – 1,029
Plaquetas	1,040
Linfocitos	1,070
Granulocitos	1,087 – 1,092
Eritrocitos	1,093 – 1,096

Fuente: Tomada y adaptada de Restrepo CA. y col., 2009 (27)

Plasmaféresis por filtración transmembrana

Esta técnica se basa principalmente en la utilización de membranas con un gran tamaño en los poros de la membrana, lo cual genera que esta posea una mayor permeabilidad, esto va a permitir que todo el plasma y lo que lo acompaña (véase 1.1) sea filtrado y que los elementos celulares sean retenidos. Al contrario de la anterior esta no permite la citoféresis al clínico lo que va a generar que se requiera de un catéter venoso central y con esto personal especializado en este procedimiento, además de la utilización de un anticoagulante que a diferencia de la plasmaféresis mediante centrifugación aquí se va a requerir de heparina. En la figura 10 se muestra cómo se realiza la separación de los componentes mediante este método.

Para este proceso de plasmaféresis por separación de los componentes el anticoagulante a utilizar corresponde a la heparina, esta es administrada a la

circulación en una cantidad de 0,5 a 1 mg/ml de heparina sódica (28), sin embargo, siempre se debe tener en cuenta la condición en la que se encuentra el paciente al momento de la terapia como en aquellos con problemas en la coagulación conllevando a un alto riesgo de sangrado y es por esto, que la dosis de anticoagulante debe ser reducida.

PLASMAFERESIS POR FILTRACIÓN

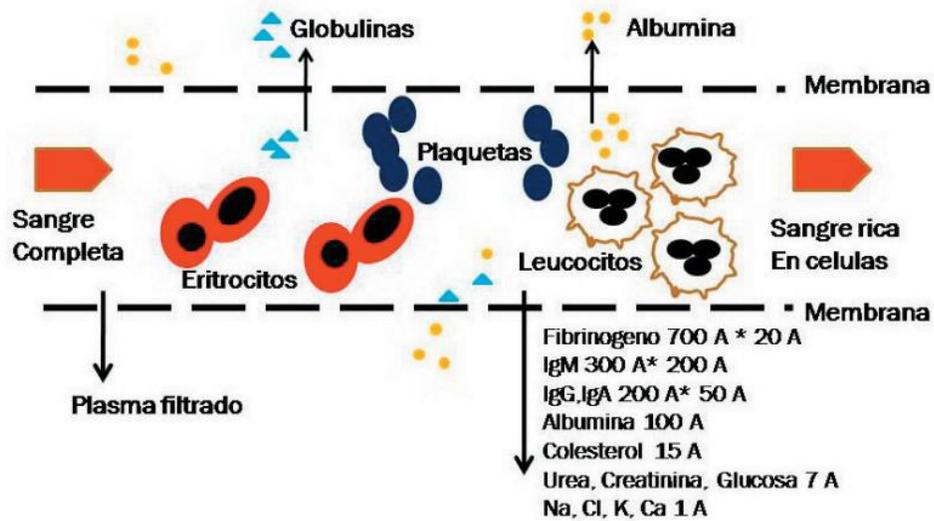


Fig. 10: Movimiento de partículas y componentes. Separación de los diferentes componentes de la sangre total por medio de la plasmáferesis por filtración. **Fuente:** Tomada de Restrepo CA. y col., 2009 (27)

Tabla 3: Ventajas y desventajas de las plasmaféresis por centrifugación y filtrado de membrana

	VENTAJAS	DESVENTAJAS
POR CENTRIFUGACIÓN	-Acceso venoso periférico -Permite citoféresis	-Puede generar hipocalcemia y trombocitopenia -Mayor tiempo de remoción de plasma
POR FILTRADO DE MEMBRANA	-Más rápida la remoción del plasma -Más eficiente -Bajo riesgo de trombocitopenia	-Requiere de un catéter venoso central -No citoféresis -Necesidad de personal capacitado

Fuente: Elaboración propia Palma M. (2021)

La plasmaféresis es el procedimiento estándar por el cual el plasma se separa de la sangre completa y se recoge.

El protocolo para la dosificación y administración del plasma convaleciente debe ser de un volumen de 200 – 500 ml, pudiendo ser que se le ordene la transfusión de 200-250 ml dos veces al día, la cual no ha tenido resultados desfavorables (16). Si se realiza la acción dos veces al día hay que tener en consideración que el médico a cargo del tratamiento debe comenzar la transfusión de la segunda unidad de plasma con una ventana de menor o igual a 12 horas luego de haber finalizado transfusión de la primera unidad del plasma en estudio.

Para la elección del donante, este debe cumplir una serie de requisitos, los cuales garantizarán un componente sanguíneo apto para la utilización y por ende resultados del estudio más fidedignos. Por lo que el plasma convaleciente de COVID-19 debe provenir de aquellos individuos que si cumplan con cada uno de estos requerimientos lo cuales son comunes en los diferentes protocolos de distintos países.

Deben cumplir con lo siguiente (17):

- ✓ Evidencia de COVID-19, la cual debe ser documentada por una prueba de laboratorio ya sea de:
 - Una prueba de diagnóstico en el momento de la enfermedad (Hisopo nasofaríngeo)
 - Prueba de serología que sea positiva para anticuerpos contra el SARS-CoV-2 después de la recuperación en el caso de que no se hayan realizado las pruebas de diagnóstico previas en el momento de sospecha de COVID-19.
- ✓ Resolución completa de los síntomas al menos 14 días antes de la donación.
- ✓ Donantes masculinos y femeninos que no han estado embarazadas o donantes femeninos que han sido analizadas desde un embarazo reciente y los resultados para anticuerpos HLA sean negativos.
- ✓ Los anticuerpos neutralizantes del virus SARS-CoV-2 si se encuentran en la sangre
 - Se recomienda que al momento de estar disponible la medición de los anticuerpos se realicen títulos de 1:160.
 - En el caso que la medición de los títulos de los anticuerpos neutralizantes no se encuentre disponibles, se debe almacenar la muestra con el fin de realizar un análisis posterior.

Para que esto sea efectivo se debe de seguir una cadena transfusional como se ve en la siguiente imagen (figura 11), donde cada parte del proceso influirá en el que sigue por lo que es necesario una estandarización de las acciones para un buen resultado.

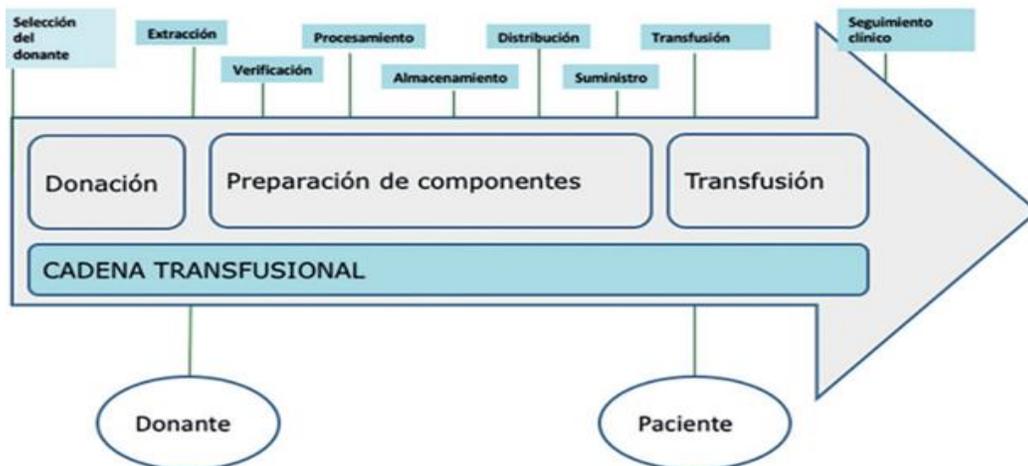


Fig. 11: Cadena transfusional. Diferentes acciones que deben realizarse al momento de una transfusión. **Fuente:** Tomada de Muñiz-Díaz E. y col., 2015 (49)

3.3 Protocolo de tratamiento en Chile

Existe un protocolo de tratamiento en Chile que está dado por la Sociedad Chilena de Hematología en la cual se detalla los pasos que se deben seguir para la obtención de un buen hemocomponente del potencial donador resguardando tanto la seguridad de este como la del receptor y además de la realización del proceso de terapia. En la cual se declara que está bajo investigación y que en Chile ya se ha usado este tipo de tratamiento paliativo en otra enfermedad como lo fue la del virus Hanta donde se obtuvieron buenos resultados, en este informativo se entregaron las siguientes recomendaciones (21):

1.- Selección de donantes de plasma de convalecientes de SARS-CoV-2 o COVID-19:

Los donantes potenciales deberán cumplir con los siguientes requisitos: Diagnóstico documentado de la infección el cual esté validado por un test como el RT-PCR para SARS-CoV-2 positivo; remisión completa de síntomas al menos 14 días antes de la donación, en el caso de haber pasado entre los días 14 y 28 se debe donar con una prueba PCR negativa de hisopado nasofaríngeo antes de la donación, en el caso de no haber presentado síntomas por más de 28 días no es necesaria la prueba de PCR, por otro lado los donantes deben ser hombre o mujeres que no hayan tenido alguna transfusión anteriormente o embarazos en el caso de

las mujeres como prevención de un problema pulmonar (TRALI), si esta última ha tenido embarazo se debe efectuar el estudio de anticuerpos HLA con resultados negativos; disponer en lo posible un título de anticuerpos neutralizantes de al menos 1:160, en el caso de no disponer la técnica de cuantificación, se deben almacenar muestras congeladas para su posterior estudio; rectificar la presencia de anticuerpos positivo que actúen frente al virus SARS-CoV-2 donde se puede utilizar la técnica de ELISA para el estudio de anticuerpos IgG; además el donante se debe un chequeo médico antes de la donación y cumplir los criterios de selección del donante según lo establecido en la Norma General Técnica N°146 del MINSAL y contar con los exámenes de clasificación ABO y Rh D, anticuerpos irregulares, estudios serológicos enfermedades como VIH, HBsAg, Hepatitis C, Chagas, HTLV-1, Sífilis y evaluar los accesos venosos.

2.- Extracción de las unidades de plasma:

La extracción de las unidades de plasma se harán en los Centro de Sangre, Bancos de Sangre o en alguna UMT autorizadas y equipadas para realizar el procedimiento por aféresis; el procedimiento se realizará únicamente si los estudios serológicos e inmunohematológico solicitados resultaron según la normativa nacional, de no ser así el donante será notificado; se recomienda la extracción de máximo el 15% de la volemia del donante, el anticoagulante a utilizar sería ACD-A o uno similar y se debe extraer no más de 600 ml de plasma debido a que no habrá reposición de este volumen, en el caso de no contar con la plasmaféresis, se puede recolectar el plasma por medio de la recolección de sangre total; el tiempo de espera entre dos aféresis deben ser como mínimo 48 horas dependiendo el establecimiento y para aquellas personas que han donado sangre total, la espera mínima es de un mes; en cuanto al volumen mínimo de extracción es de 200 ml y si se recolectaron 600 por medio de aféresis este se fraccionará en tres unidades equitativas por medio de un conector estéril.

3.- Procesamiento del plasma:

Las unidades serán congeladas según los procedimientos establecidos por el servicio a una temperatura de -20°C o menor y se mantendrá así hasta su utilización, separados de las

unidades de plasma convencionales; las alícuotas de plasma del donante se congelan para sus posteriores estudios donde se recomiendan 10 alícuotas de 0.5 a 1 ml en criotubos.

4.- Etiquetado de las unidades de plasma:

Las unidades de PC de SARS-CoV-2 deberán indicar en el etiquetado que son de uso exclusivo para la investigación; en la etiqueta se debe indicar de manera inequívoco su uso y, además, debe contener al menos los siguientes datos como la información de los estudios microbiológicos realizados, el uso exclusivo en pacientes COVID-19 positivo.

5.- Almacenamiento, transporte y uso luego del descongelado de unidades de plasma convaleciente de SARS-CoV-2:

Se recomienda que las unidades de plasma se almacenarán en equipos específicos y que estuvieran separados de las unidades de uso cotidiano; en cuanto al congelado, las unidades deben estar a una temperatura inferior a los -25°C los cuales se conservan hasta por 36 meses, en el caso que el congelamiento sea de entre -18°C y -25°C su duración será de aproximadamente tres meses; el transporte de las unidades de plasma a los centros que lo requieran se debe realizar de manera tal que no se alteren las condiciones de temperatura trazable; una vez que la unidad sea descongelada su conservación debe ser a una temperatura de entre 2°C a 6°C hasta por 24 horas; es responsabilidad del servicio de sangre a cargo de la transfusión donde se le realizará el procedimiento al paciente, en el cual se debe cuidar de seguir las normativas del procedimiento e instructivos técnicos.

6.- Trazabilidad:

Se deberán mantener la trazabilidad entre donante y receptor mediante un registro o documentación para ello, de ser posible la realización de un registro único centralizado de los procedimientos realizados a nivel nacional, autoridad sanitaria y seroteca de donantes y pacientes, además de contar con un registro de reacciones y eventos adversos en los receptores del plasma convaleciente.

7.- Instituciones encargadas de la selección de donantes, extracción, procesamiento y almacenamiento del plasma:

En cuanto a la extracción y almacenamiento del PC, se debe realizar de la misma manera que el plasma de uso transfusional pero en el caso de la aféresis esta debe ser realizado por personal entrenado, en el caso de la selección del potencial donante, procesamiento, etiquetado y distribución son procesos que se deben realizar en centros que estén autorizados para esta labor; se debe garantizar confidencialidad al donante de la información en el proceso de selección y resultados de los estudios y trazabilidad; la donación de este plasma convaleciente debe mantener los principios de altruismo, no ser remunerada y previo a la donación la persona deberá firmar un consentimiento informado, en el cual se detalle en que consiste el procedimiento y los estudios que se le realizarán y los posibles eventos adversos al momento de la aféresis.

8.- Administración del plasma de convalecientes de SARS-CoV-2:

Se mantendrá siempre que sea posible la transfusión isogrupo ABO con el paciente, de no ser así se optará por unidades que sean compatibles ABO; se debe presentar un consentimiento informado al receptor acerca de los posibles efectos adversos en una transfusión de plasma y del estudio en desarrollo, se deberá emplear un consentimiento específico para la situación en el cual se detalle el procedimiento a realizar y dar énfasis del carácter experimental de este; se debe mantener comunicado tanto al receptor como al equipo tratante la incertidumbre de la eficacia de este tratamiento en personas COVID-19 positiva con el fin de evitar las falsas expectativas y que los receptores tomen decisiones del tratamiento de manera informada; los Centro de Transfusión, Bancos de Sangre o UMT se encargarán de distribuir aquellas unidades que posean un mayor título de anticuerpos neutralizantes; aquellos pacientes tratados con plasma convaleciente SARS-CoV-2 estarán incluidos en un ensayo clínico, estudio observacional o por uso compasivo.

9.- Registros:

Se contará en lo posible con un registro nacional donde se informe por medio del centro que proporcionó el plasma o directamente, donde al menos debe informar de los siguientes parámetros: género, edad, comorbilidades, momento de la transfusión, el número de unidades, volumen y título de anticuerpos neutralizantes presentes en la unidad transfundida, tratamientos administrados de forma paralela, síntomas clínicos según la escala de progresión de la OMS antes de la transfusión, cinco días después de esta y al momento del alta en el caso de que el paciente sobrevive, reacciones adversas graves o algún evento relacionado con la transfusión y duración de la hospitalización.

Reacciones adversas post-transfusionales

Al preferirse los donantes que sean hombres o mujeres que nunca han estado embarazadas y no han sido transfundidos con anterioridad con el fin de reducir la probabilidad de una lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión, es una de las formas de cuidar al receptor puesto que este es un síndrome de dificultad respiratoria aguda el cual se produce luego de haber realizado la transfusión siendo una de las principales causas de muerte que está relacionada con las transfusiones, por lo cual es de gran importancia evitar que esto suceda en el receptor y es aquí donde la hemovigilancia toma un rol importante esto se debe a que este sistema va a permitir que se lleve una detección, un registro y con esto un posterior análisis de los efectos adversos que pudo tener el receptor de plasma convaleciente en este caso. Este se genera como una respuesta inflamatoria donde existe una interacción entre factores de la unidad que es transfundida y el receptor de la unidad.

Un punto muy importante al momento de realizar una transfusión es la hemovigilancia debido a las reacciones adversas que pueden presentarse durante la terapia, estas reacciones puede verse de forma inmediata (agudas) luego de la instalación de la unidad hasta 24 horas iniciada la transfusión, a estas se les denomina reacciones post-transfusionales inmediatas, dentro de estas están la inmunológicas que se presentan las reacciones hemolítica, febril no hemolítica o alérgica/anafilaxia o daño pulmonar agudo asociado a transfusión (TRALI), también están aquellas no inmunes compuestas por contaminación

bacteriana, sobrecarga circulatoria (TACO) y hemólisis; si hasta las 24 horas no se han generado reacciones adversas la hemovigilancia activa debe seguir puesto que pasada estas horas también se pueden presentar reacciones no comunes denominadas reacciones post-transfusionales tardías divididas a su vez, igual que las anteriores, en inmunes y no inmunes como las reacciones hemolíticas, aloimmunización, púrpura post-transfusional e inmunomodulación y por otra parte sobre carga de hierro e infecciones transmitidas por transfusión (ITT), respectivamente. Por transfusión de plasma se pueden observar reacciones post-transfusionales, véase en la figura 12, como reacción hemolítica, TRALI, TACO, reacción febril no hemolítica, reacciones alérgicas/anafilaxia o ITT. Por lo que es de importancia un hemovigilancia activa de los pacientes, ya sea por transfusión terapéutica con plasma hiperinmune o por transfusión de cualquier otro hemocomponente.

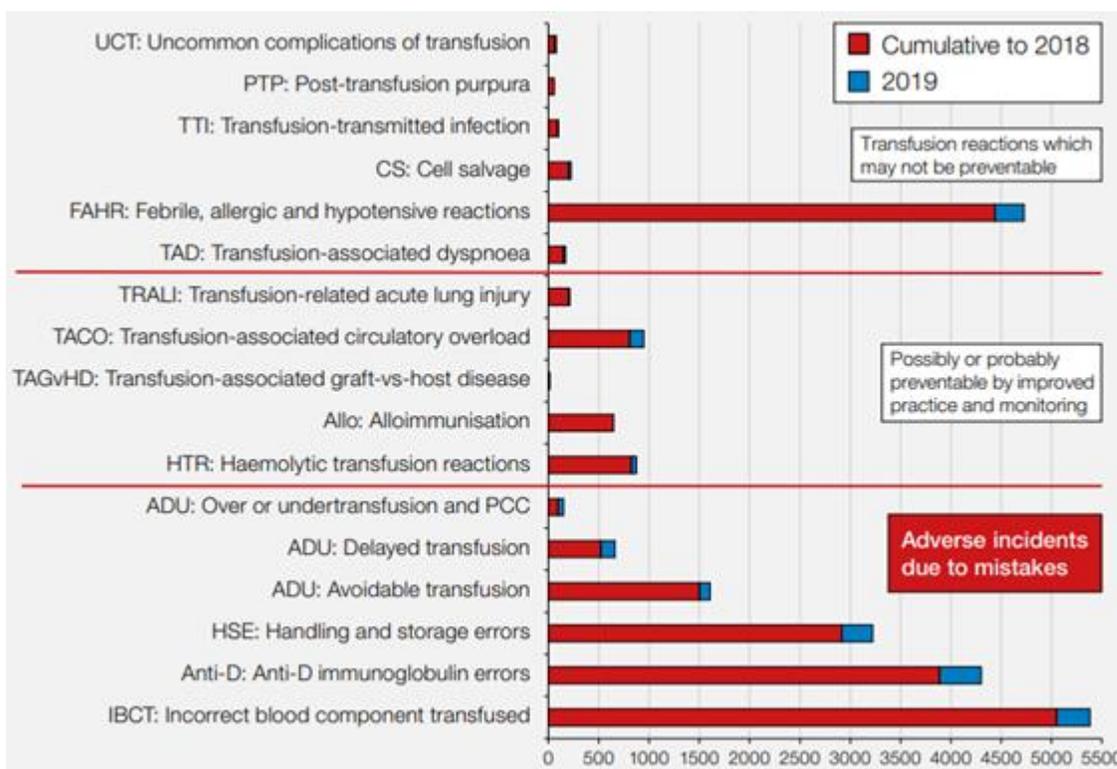


Fig. 12: Resumen de datos y riesgos asociados con la trasfusión. Datos acumulados de las distintas reacciones en la categoría de SHOT en el reporte anual de SHOT, en el cual se tomaron en cuenta un n=23341 de personas entre los años 1996-2019 **Fuente:** Tomada y adaptada de Hema, M. y col., 2019 (45)

En cuanto a la una de las reacciones que pueden afectar de mayor manera a un paciente que se encuentre en estado crítico producto de una enfermedad respiratoria como es la infección por SARS-CoV-2 es el TRALI, la fisiopatología de esta enfermedad se puede presentar como una TRALI inmune donde los anticuerpos implicados en la TRALI se dirigen tanto contra los HLA como contra los aloantígenos neutrofílicos humanos (HNA), así como contra otros antígenos expresados en neutrófilos (23), donde existe una activación de los neutrófilos los cuales su función está basada en la respuesta inmune innata y son unas de las primeras células en ser reclutadas al sitio de infección o inflamación. Estas células llegan hasta ese estado debido a la acción de: mediadores inflamatorios, como el factor alfa de necrosis tisular ($TNF\alpha$), la interleucina (IL)- 1β , lipopolisacáridos y endotoxinas bacterianas, también debido a un ambiente deficitario de óxido nítrico o a daño físico directo (24).

Como consecuencia de esto los PMN se dirigirán por el endotelio inflamado lo que causará la liberación de enzimas y proteasa y se formarán los NET (trampas extracelulares). En cuanto a los anticuerpos HLA I y II estos pueden producir la activación de los PMN de manera indirecta por acción que se genera en las células endoteliales, mientras que por otro lado la activación de los anticuerpos HNA es directa de los PMN como se muestra en la figura 13.

La unidad que es transfundida puede contener productos que interacciones con el receptor y aumente las posibilidades de generar TRALI como son las plaquetas las cuales se encargan de la liberación de las citoquinas y quimiocinas, además de liberar mediadores proinflamatorios y protrombóticos, también se tiene a los monocitos, linfocitos T Y B, los cuales generan anticuerpos.

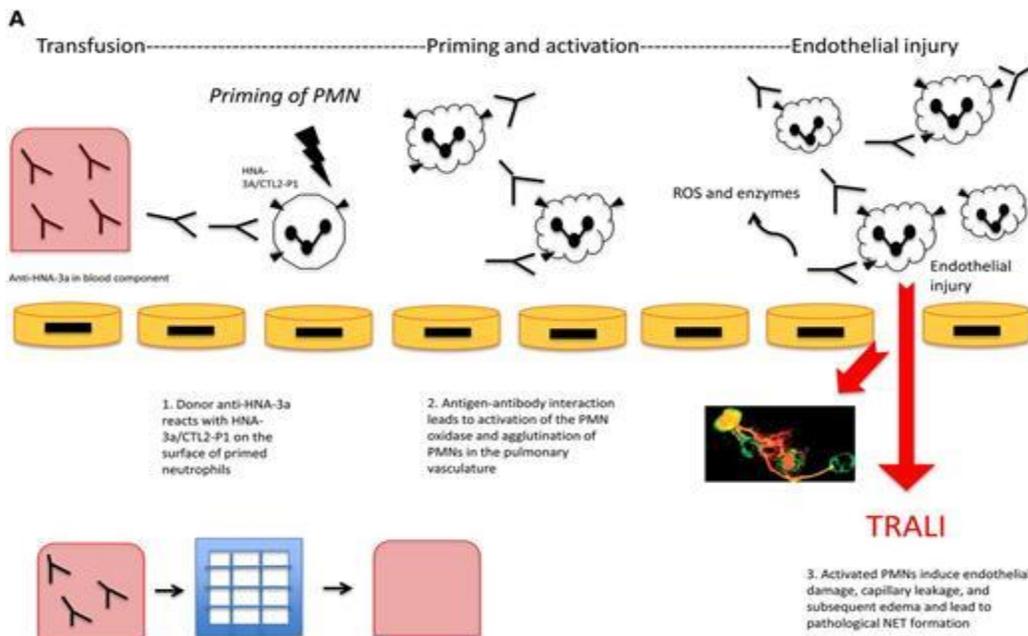


Fig. 13: TRALI inducido por anti-HNA-3a y el efecto de la infiltración. (A) Los anticuerpos contra HNA-3a se unen a los neutrófilos que expresan HNA-3a y producirán una activación y luego una aglutinación lo que conlleva a la lesión pulmonar y con ello TRALI. **Fuente:** Tomada y adaptada de Storch EK. y col., 2014 (25)

En cuanto a TRALI no inmune se deben tener en cuenta que suceden dos eventos, en el primero se activará el endotelio debido a una agresión, lo cual va a favorecer el reclutamiento de neutrófilos en el endotelio y el segundo evento es cuando se produce un evento el cual va a generar la activación de los neutrófilos y la liberación de algunos factores citotóxicos (23).

Algunos de estos eventos que activan a los PMN que no son de causa natural, pero ser el tiempo de almacenamiento algunos estudios demuestran que en los componentes sanguíneos han encontrado un incremento de las propiedades “inflamatorias” a medida que se acercan a su límite de caducidad (24) por lo general en unidades de plasma, por lo que al ser transfundidas en un paciente con una condición inflamatoria previa a nivel pulmonar

aumentará el riesgo de generar una lesión pulmonar aguda. Debido al gran poder activador que poseen las plaquetas el efecto que puede causar en los neutrófilos e inducir la formación de los NETs lo cual generará un daño en la membrana del alveolo.

Se debe tomar en cuenta a su vez una citocina proinflamatoria, la cual deriva de las plaquetas, esta corresponde al ligando soluble del CD40 (sCD40L), este último corresponde a una proteína transmembrana que se ubica en las células endoteliales y del musculo liso, esta interacción puede causar la liberación de mediadores inflamatorios. La interacción ligando-receptor induce la internalización de todo el complejo y la señalización intracelular para responder al estímulo (24). Este ligando genera en el endotelio vascular distintos efectos directos como el aumento de la permeabilidad, liberación y producción de IL-8, entre otros lo que va a generar un proceso inflamatorio donde se ve reflejado en la siguiente figura (figura 14).

Por otro lado, no se debe dejar de tomar en cuenta otra reacción post-transfusional que puede afectar a estos pacientes, este corresponde a TACO la cual se produce debido a una sobrecarga circulatoria, esta se manifiesta durante las primeras horas luego de instalada la transfusión, esta reacción se presenta con distintos signos a nivel general del cuerpo como signos respiratorios donde se puede observar a través de pruebas disnea, edema pulmonar cardiogénico, tos seca; signos circulatorios como taquicardia, hipertensión y signos neurológicos como la agitación, ansiedad y alteración de conciencia. En pacientes que se encuentran en la UCI se han reportado una frecuencia de 1 por cada 356 componentes de sangre transfundidos y una mortalidad del 20%, lo cual está asociado a mal manejo de líquidos. Para la prevención de esta reacción es evitar la transfusión o administrar un tratamiento que sea específico para la enfermedad, en el caso de que esta sea requerida se recomienda el goteo lento y la aplicación de diuréticos como la furosemida. (51)

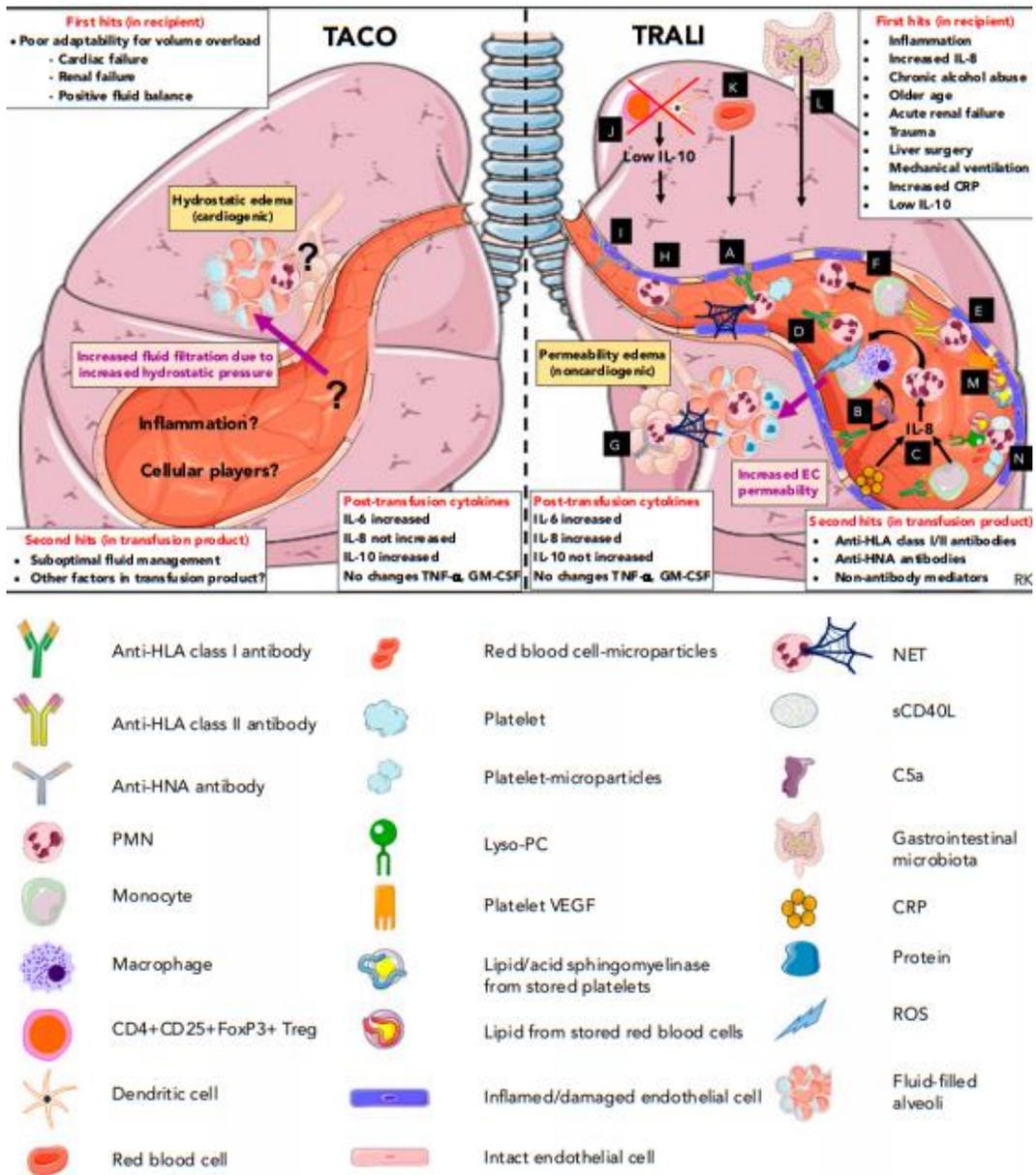


Fig. 14: Mecanismos fisiopatológicos de TACO Y TRALI en los pulmones. Mecanismo de acción de la proteína sCD40L en las células endoteliales y músculo liso, como mediador de la inflamación. **Fuente:** Tomada y adaptada de Sample JW. y col., 2019 (26)

3.4 Protocolo de tratamiento en Venezuela

En cuanto al protocolo usado en otros países se encuentra el de Venezuela, para la obtención de plasma convaleciente y el uso de este en receptores que se encuentran en estado crítico, dentro de lo que se plantea en este país para la obtención del hemocomponente es que se debe contar con una selección de donante, además del procesamiento y almacenamiento de muestra, se debe contar con personal especializado en cada una de las etapas de este proceso, deben contar con un protocolo y medidas de bioseguridad personal. Los procesos de preparación, etiquetado, almacenamiento, etc. se basan en los procesos operativos estandarizados del Banco Municipal de Sangre. Los centros para la realización de la terapia transfusional deben contar con el equipo y los suministros que garantice una terapia segura y de calidad. (46)

1.- Selección del donante de plasma convaleciente:

En la selección del donante, este al igual que en el protocolo de la Sociedad Chilena de Hematología, deben cumplir con ciertos requisitos, dentro de los más importantes está que sea un donador COVID-19 positivo, que esté en remisión completa, sin signos ni síntomas luego de 14 días, con un PCR negativo dentro de 24 a 48 horas; Se deben realizar las pruebas serológicas correspondiente según el Programa Nacional de Banco de Sangre dentro de estas pruebas se encuentran para la Hepatitis B y C, Chagas, Sífilis, VIH, VDRL, HTLV I y II, si una de estas pruebas resultan positivas serán causal de exclusión de donación. Se deben realizar pruebas de ELISA para la determinación de anticuerpos neutralizantes de SARS-CoV-2, de no contar con la técnica se deberán determinar los anticuerpos de tipo IgG mediante una prueba de diagnóstico rápido (PDR).

Se realizan dos citas para completar la donación, en la primera se le extrae al potencial donante una muestra de sangre capilar para determinar la IgG mediante una PDR, una prueba de hisopado nasofaríngeo para determinar la condición del paciente en cuanto a la presencia del virus SARS-CoV-2, un tubo de 5 ml de muestra para la conservación y determinación de anticuerpos anti-SARS-CoV-2, muestra de sangre para el análisis serológico y una muestra para la determinación de tipo sanguíneo. En la segunda cita se realiza el proceso de

plasmaféresis en sí, donde los resultados de los estudios realizados con las muestras extraídas deben ser concordante con los resultados requeridos.

2.- Extracción y procesamiento de las unidades de plasma:

Una vez seleccionado el donador de plasma convaleciente, se le realizará la extracción la cual constará de 600 ml de plasma desleucocitado estos serán fraccionados en unidades de 300 ml ambas nuevas unidades etiquetadas con un subcódigo, estas unidades son almacenadas a 4°C en el caso que se usen antes de las 8 horas, de lo contrario se deben congelar a -20°C pudiendo ser usadas hasta 3 meses después en estas condiciones. Las medidas de protección del personal que atienden a los donantes serán estrictas. Las unidades serán utilizadas para un paciente y en el caso que no sea utilizada toda la unidad, esta no se vuelve a usar en otra transfusión.

3.- Etiquetado de las unidades de plasma convalecientes:

Las etiquetas deben incluir la información requerida para cualquier producto sanguíneo según los criterios que dicta en la codificación ISBT 128, la cual consta de 13 caracteres integrados por tres elementos: el primero es la identificación de la instalación de obtención, el segundo es el año y el tercero es el número secuencial para la donación como se puede apreciar en la figura 15. (47)



Fig. 15: Ejemplo de número de identificación en el etiquetado del hemocomponente.

Fuente: Tomada de ICCBBA, 2011 (47)

4.- Almacenamiento y distribución de las unidades de plasma convaleciente:

Estas unidades son almacenadas a diferentes temperaturas dependiendo del tiempo que se mantendrán almacenadas como se dijo anteriormente, en el caso que el periodo de almacenaje sea mayor de 3 meses, pero no mayor a 36 meses debe almacenarse a una temperatura de -25°C y en cuanto al transporte de estas unidades, deben mantenerse congeladas hasta que se haga entrega en el centro donde serán utilizadas.

5.- Criterios de inclusión a pacientes receptores de PC:

Debe ser mayores de 18 años, que haya firmado el consentimiento informado algún familiar o tutor legal, confirmación diagnóstica desde el laboratorio que confirme la infección por SARS-CoV-2, que sean pacientes clasificados como moderados o graves, hospitalizados y con signos y síntomas de un paciente grave.

A continuación, en la tabla de comparación, serán descritos ambos protocolos tanto el de la Sociedad Chilena de Hematología como el protocolo a seguir en Venezuela y comparando los puntos más importantes de estos.

Tabla 4: Comparación de protocolos de Chile y Venezuela.

	Protocolo de SOCHIHEM	Protocolo Venezolano
Consentimiento informado	SI	SI
Selección de donantes de plasma convaleciente de SARS-CoV-2		
Diagnóstico de infección por RT-PCR	SI	SI
Días de remisión completa	14 días	14 días
Pruebas de serología	VIH, Hepatitis B y C, Chagas, Sífilis y HTLV I	VIH, Hepatitis B y C, Chagas, Sífilis, HTLV I y II
Test de ELISA para detección de Ac IgG	SI	SI

Cuantificación de anticuerpos neutralizantes	SI	NO
Extracción y almacenamiento de unidades de plasma		
Volumen de plasma extraído	600 ml	600 ml
N° de unidades en las que se fraccionará	3 unidades equitativas	2 unidades equitativas
Temperatura de almacenamiento por 3 meses	-20°C	-20°C
Etiquetado de las unidades de plasma convaleciente	Etiqueta de uso exclusivo para investigación con los datos de estudios microbiológicos y de uso exclusivo para pacientes COVID-19 positivo	Etiqueta según los criterios de la codificación ISBT 128, la cual es numérica. Uso exclusivo en el tratamiento de COVID-19 con etiqueta.
Administración del plasma convaleciente de SARS-CoV-2		
Transfusión isogrupo ABO o unidades compatibles	SI	SI
Hemovigilancia activa	SI	SI
Trazabilidad		
Registros	Informe del centro que proporcionó el plasma, sistema informático y documentación en los diferentes servicios.	En el Servicio de Transfusión, con un sistema informático específico

Fuente: Elaboración propia Palma M. (2021)

4. ESTUDIOS CLINICOS

Se ha evidenciado, mediante estudios a lo largo del tiempo, que esta terapia de recuperación resulta efectiva en enfermedades como el coronavirus. Según un estudio entregado por la clínica Mayo, la cual se realizó para comprobar la beneficencia del plasma convaleciente en enfermedades infecciosas como lo es en este caso la infección causa por el virus SARS-CoV-2, la cual produce una infección de tipo respiratoria, todo esto con el fin de encontrar una forma terapéutica de aliviar los síntomas de aquellos pacientes afectados.

Se recolectó plasma de aquellos pacientes que habían sido infectados con el virus, los cuales al momento de la donación estaban recuperados de la infección por el virus antes mencionado. Para esto se dispondrá de plasma convaleciente de isogrupo ABO compatible con aquellos receptores y serán administrados según los procedimientos estándar.

Para la realización del estudio se tomaron en cuenta una serie de criterios para la inclusión del paciente en cuestión al estudio (14) entre ellas se encuentran:

- ✓ Que tenga 18 años, en el caso que no sea así, se debe solicitar a la FDA una autorización IND de emergencia.
- ✓ Diagnostico confirmado por laboratorio de infección por SARS-CoV-2.
- ✓ Ingresado en un centro de cuidados agudos para el tratamiento de complicaciones de COVID-19.
- ✓ Que el estado del paciente producto del COVID-19 sea grave o potencialmente mortal, o que el tratante considere que tiene un alto riesgo de progresión de la enfermedad a grave o potencialmente grave.
- ✓ Consentimiento informado proporcionado por el paciente o representante de atención médica.

Tabla 5: Diferencias entre los estados críticos del paciente.

Enfermedad grave	Enfermedad potencialmente mortal
Disnea	Insuficiencia respiratoria
Frecuencia respiratoria > 30/min	Shock séptico
Saturación de oxígeno en sangre < 93%	Disfunción o falla multiorgánica
Presión parcial de oxígeno arterial a la fracción de la proporción de oxígeno inspirado <300	
Infiltrados pulmonares > 50% en 24/48 horas.	

Fuente: Elaboración propia Palma M. (2020)

Se debe tener en consideración que la mayoría de los estudios realizados para este tipo de afección toman en cuenta la puntuación de la Evaluación de falla orgánica secuencial o SOFA (véase tabla 6), puesto que los pacientes que se toman en consideración para los procedimientos son aquellos que se encuentran en un estado crítico, producto de la infección del virus. Las escalas de gravedad para la evaluación de pacientes en estado crítico han sido ampliamente utilizadas en las unidades de cuidados intensivos (UCI) con el objetivo de predecir mortalidad, caracterizar la gravedad de la enfermedad y establecer el grado de disfunción orgánica (31). Esta escala se interpreta mediante la suma de los puntajes que se obtiene en las evaluaciones de los diferentes órganos, cada uno de estos posee un valor de cero a cuatro el que se le irá otorgando según el grado de disfunción de este órgano.

Tabla 6: Escala SOFA con puntuación y rangos.

	SOFA				
	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
Hígado 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 ^a	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 uremis	< 1.2	1.2-1.9	2-3.4	3.5-4.9 o < 500 mL/día	> 5.0 o < 200 mL/día

PAM: Presión arterial media; **EP:** Epinefrina; **NE:** Norepinefrina; **a:** Unidades en gamas

Fuente: Tomada de Vincent JL. y col., 2010 (31)

Un grupo de trabajadores de SCCM/ESICM el 2016 describieron un método que pudiera resolver las limitaciones que se podrían presentar en la práctica clínica al momento de aplicar la puntuación, a este método se le denominó SOFA rápido o Quick SOFA (tabla 7), el que tiene como finalidad la facilitar la puntuación e identificación de los pacientes que posean un alto riesgo de muerte dado por la sepsis. Esta nueva escala de puntuación solo se toma en cuenta tres criterios para la evaluación y a cada uno se le otorga un punto, dependiendo de la suma que reúna el paciente será la su clasificación, si esta es ≥ 2 nos indicará que dicho individuo cursa una disfunción orgánica.

Tabla 7: Puntaje de evaluación rápida secuencial de fallas orgánicas

CRITERIOS qSOFA	PUNTOS
Frecuencia respiratoria ≥ 22/min	1
Cambio en el estado mental	1
Presión arterial sistólica ≤ 100 mmHg	1

Fuente: Tomada y adaptada al español de Marik PE. y col., 2017 (32)

Se han realizado estudios con una pequeña cantidad de participantes los cuales se encuentran en un estado crítico producto del COVID-19 y con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), los que fueron transfundidos con plasma convaleciente.

Uno de los estudios se realizó en el Third People's Hospital en Shenzhen en el país de China entre los meses de enero y marzo del año 2020, siendo el grupo de muestra cinco pacientes ingresados al servicio de pacientes críticos, con ventilación mecánica al momento del tratamiento, producto de la infección con el virus SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio mediante qRT-PCR por una muestra de hisopado nasofaríngeo, con un rango etario que iba de los 36 a los 65 años y dentro de estos pacientes 2 mujeres. Dentro de los parámetros que se fueron midiendo en los pacientes se encuentran la temperatura corporal, la puntuación de la SOFA, P_{AO_2}/F_{IO_2} , carga viral, título de anticuerpos séricos, SDRA, soporte de oxigenación extracorpórea antes y después de realizada la terapia (29). También se realizaron pruebas de laboratorio de rutina como los recuentos de glóbulos rojos, perfil bioquímico para observar la función renal y hepática, la determinación del grupo sanguíneo ABO para la compatibilidad con el plasma de convalecencia utilizado, estudios de imágenes de tórax, etc.

Como resultado de este estudio clínico, luego de administrarse el plasma convaleciente de 10 a 22 días luego del ingreso, se pudieron observar mejoras en los diversos parámetros estudiados, a continuación, se pueden observar distintos gráficos los cuales fueron tomados del estudio de Chenguang Shen y sus colaboradores donde se logra evidenciar las mejoras en los pacientes.

En primer lugar (figura 16), se muestran la variación en el umbral del ciclo de cada paciente, puntuación SOFA, P_{AO_2}/F_{IO_2} , temperatura corporal:

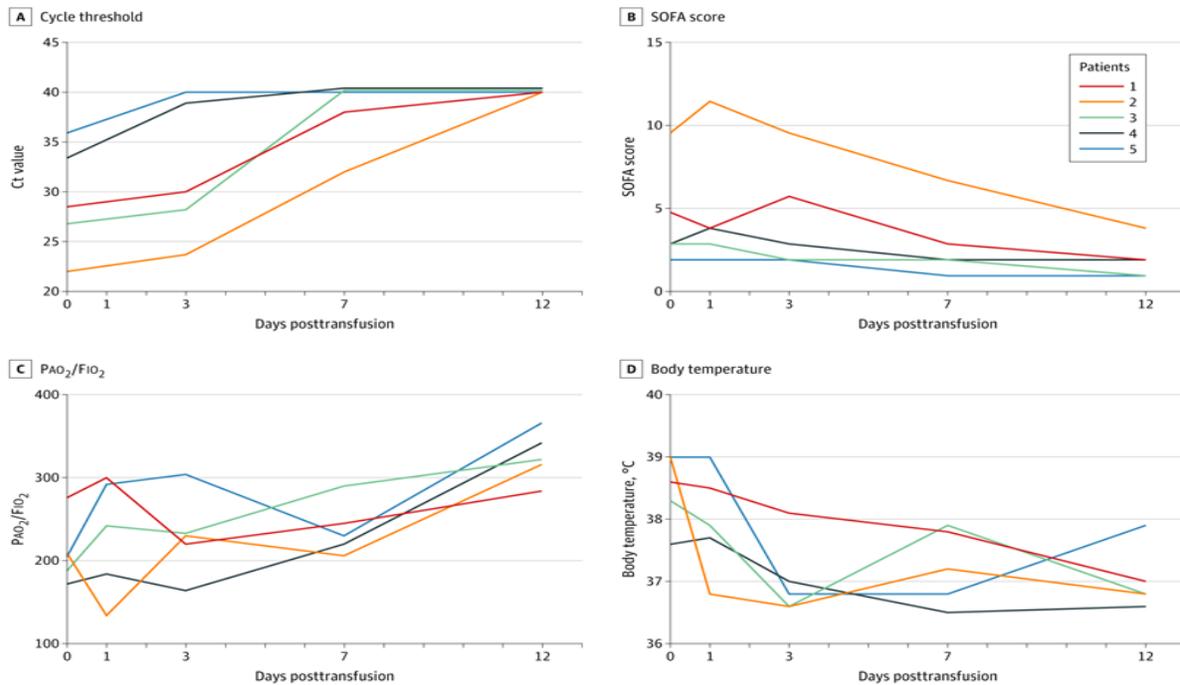


Fig. 16: Evolución de parámetros post transfusión. **A:** Se puede observar como el aumento progresivo en el umbral del ciclo con el pasar de los días. **B:** La puntuación SOFA disminuyó en cada paciente luego de la transfusión de plasma convaleciente, indicando que la condición orgánica del individuo mejoró. **C:** La relación PAO_2/FIO_2 aumentó en 4 de 5 pacientes los primeros 7 días y a los 12 días se evidenció un aumento considerable. **D:** Temperatura corporal descendió a temperaturas normales en cada paciente luego de la terapia. **Fuente:** Tomada de Shen C. y col., 2020 (29)

En la figura 17 se pueden observar estudios serológicos de los pacientes en cuanto a los niveles de IgG e IgM y los títulos de anticuerpos neutralizantes en relación con los niveles de estos y los días post-transfusionales.

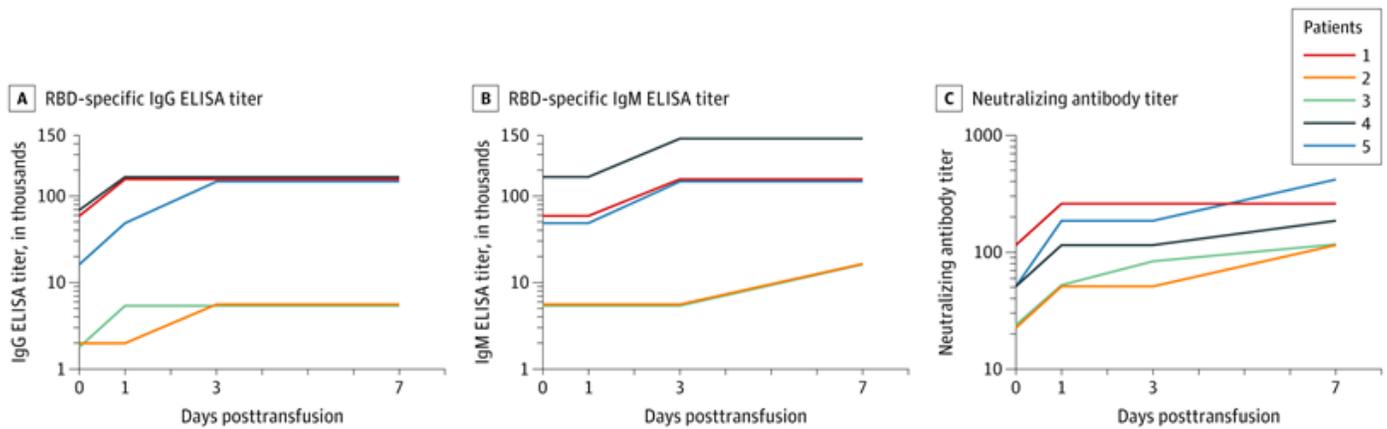


Fig. 17: Cambios en el ELISA de IgG e IgM y los anticuerpos neutralizantes. A: Variación en los títulos de ELISA de IgG específico de RBD. **B:** Variación en los títulos de ELISA de IgM específicos de RBD. **C:** Variación en los títulos de anticuerpos neutralizantes en los pacientes contra el virus SARS-CoV-2 en los distintos días luego de la transfusión. **RBD:** Indicador de dominio de unión al receptor. **Fuente:** Tomada de Shen C. y col., 2020 (29)

Es de gran importancia la incorporación de evidencia de la mejora a nivel pulmonar, lo que, con las imágenes de tórax mediante la tomografía computarizada, en las que en un principio antes de iniciada la terapia con el plasma convaleciente se ve una neumonía grave y que luego de iniciada la terapia hay una mejoría a nivel de las lesiones pulmonares, como es en el caso del paciente 1, donde se le realizó un TAC tres días después de la transfusión como se demuestra en la figura 18.

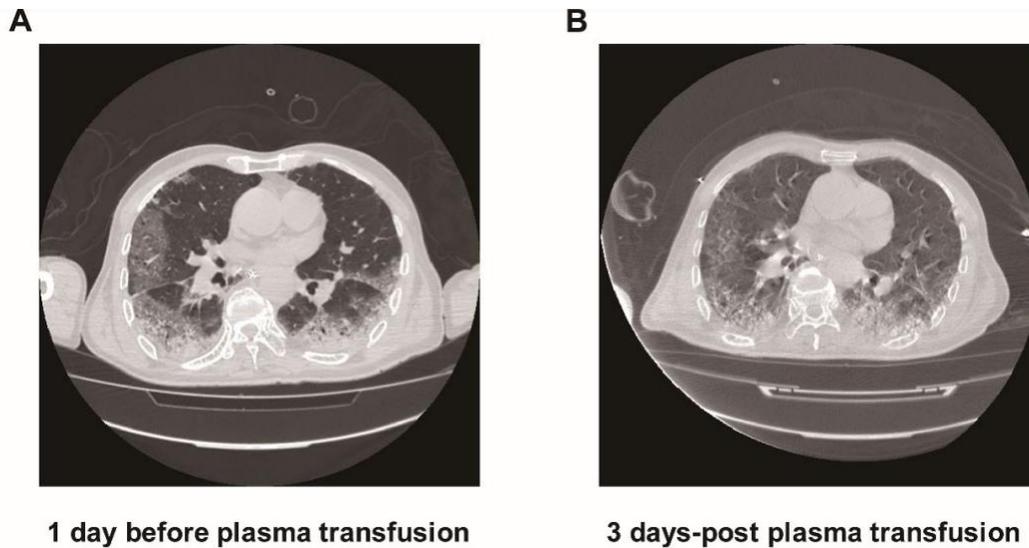


Fig. 18: Tomografía computarizada de paciente 1. A: TAC del paciente 1 un día antes de la transfusión de plasma convaleciente. **B:** TAC del paciente 1 tres días después de la transfusión de plasma convaleciente. **Fuentes:** Tomada de Shen C. y col., 2020 (29)

Otro de los estudios que se realizó en China (no se indica lugar geográfico) entre los meses de enero y febrero del año 2020, en el cual participaron 10 pacientes COVID-19 graves, dentro de los cuales había seis hombres y cuatro mujeres, en un rango etario que oscilaba entre los 45 y 60 años. Todos pacientes diagnosticados mediante la prueba de RT-PCR con el virus SARS-CoV-2, además se le realizaron exámenes de laboratorio de rutina antes y después de la transfusión, título de los anticuerpos neutralizantes y carga viral. Dentro de los síntomas de los participantes estaba la dificultad para respirar, tos, fiebre, entre otros y cuatro de ellos poseía una enfermedad crónica preexistente. En cuanto a la gravedad de los pacientes tres se encontraban con ventilación mecánica, tres con oxigenación con cánula nasal de alto flujo y dos con oxigenación con cánula nasal convencional de bajo flujo (30).

Los resultados obtenidos en este estudio se evidenciaron luego de haber transfundido una sola dosis de plasma convaleciente, la cual fue tolerada con éxito sin ningún evento adverso y aumentando los niveles de anticuerpos neutralizantes y disminuyendo la carga viral. Como se pueden ver en la siguiente tabla (Tabla 8).

Tabla 8: Comparación de los títulos de anticuerpos neutralizantes y carga sérica del virus SARS-CoV-2 antes y después de la trasfusión del plasma convaleciente.

Paciente N°	Fecha de transfusión de CP	Antes de la transfusión de CP			Después de la transfusión de CP		
		Fecha	Título de Ac Neutralizantes	Carga sérica del virus	Fecha	Título de Ac Neutralizantes	Carga sérica del virus
1	9 de febrero	8 de febrero	1:160	37,25	10 de febrero	1:640	Negativo
2	9 de febrero	8 de febrero	No disponible	35,08	11 de febrero	No disponible	Negativo
3	13 de febrero	12 de febrero	1:320	38,07	14 de febrero	1:640	Negativo
4	13 de febrero	12 de febrero	1:160	37,68	14 de febrero	1:640	Negativo
5	12 de febrero	11 de febrero	1:640	Negativo	14 de febrero	1:640	Negativo
6	12 de febrero	11 de febrero	1:640	Negativo	14 de febrero	1:640	Negativo
7	12 de febrero	11 de febrero	1:320	34,64	14 de febrero	1:640	Negativo
8	12 de febrero	11 de febrero	1:640	35,45	14 de febrero	1:640	Negativo
9	12 de febrero	11 de febrero	1:160	Negativo	14 de febrero	1:640	Negativo
10	9 de febrero	8 de febrero	1:640	38,19	14 de febrero	1:640	Negativo

Fuente: Tomada y adaptada al español de Duan K. y col., 2020 (30)

En cuanto a los niveles de los exámenes de laboratorio nos indican una mejoría en los diferentes parámetros medidos en los pacientes, donde uno de los que se debe tener en consideración es la saturación de oxihemoglobina en los pacientes ya que con lo que a esto respecta el paciente puede dejar su estado crítico con respiración asistida. También se pueden observar parámetros como la ALT, AST, bilirrubina total y linfocitos (Figura 19).

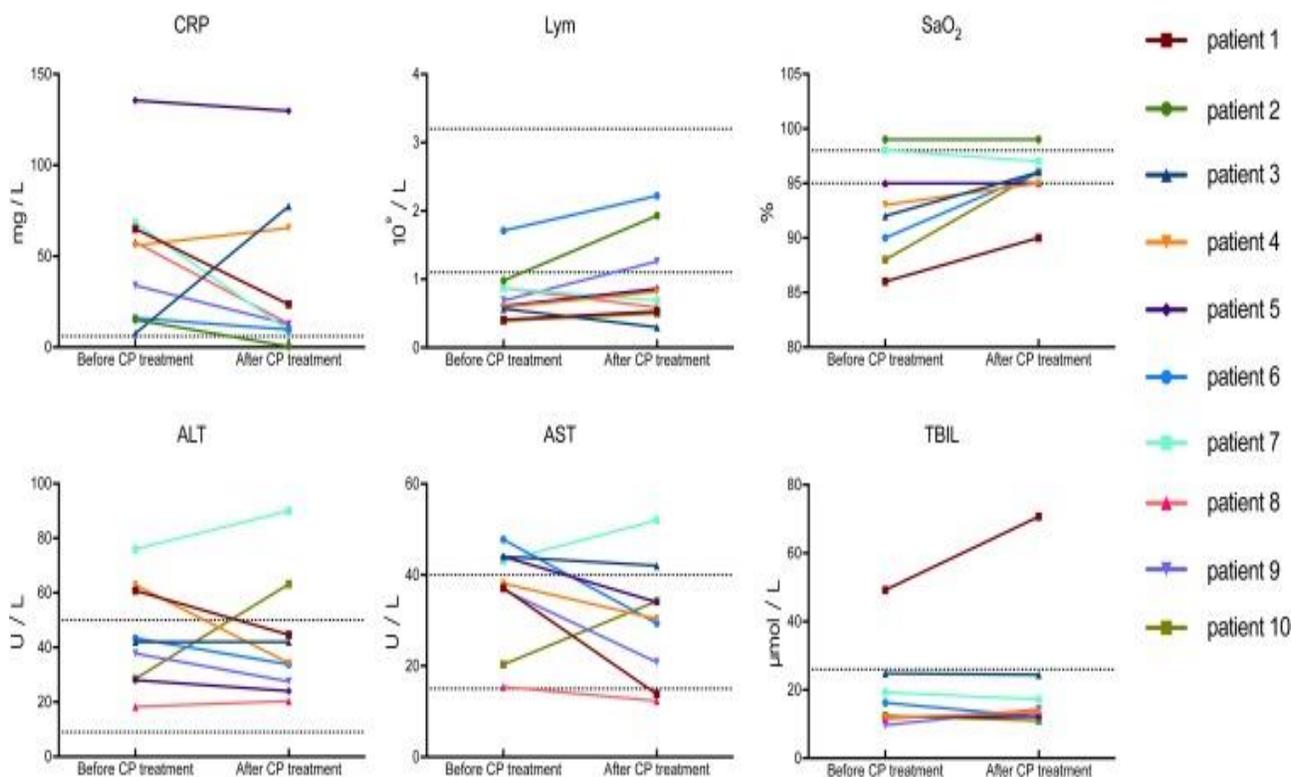
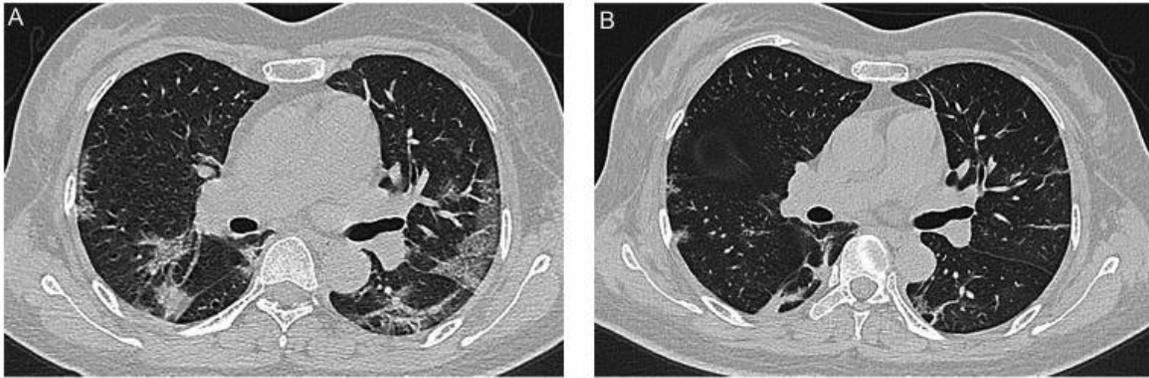


Fig. 19: Cambios dinámicos de los parámetros de laboratorio de los pacientes.

SaO₂: Saturación de oxihemoglobina; **TBIL:** Bilirrubina total; **ALT:** alanina aminotransferasa; **AST:** Aspartato aminotransferasa; **Lym:** Linfocito. **Fuente:** Tomada de Duan K. y col., 2020 (30)

Al igual que en el estudio anterior lo que nos deja evidencia de la efectividad de la terapia con este plasma de convalecencia son los exámenes imagenológicos mediante las tomografías computarizadas de tórax, donde Duan y col. demostraron la mejoría a nivel del pulmón (véase figura 20).

Patient 9



Patient 10

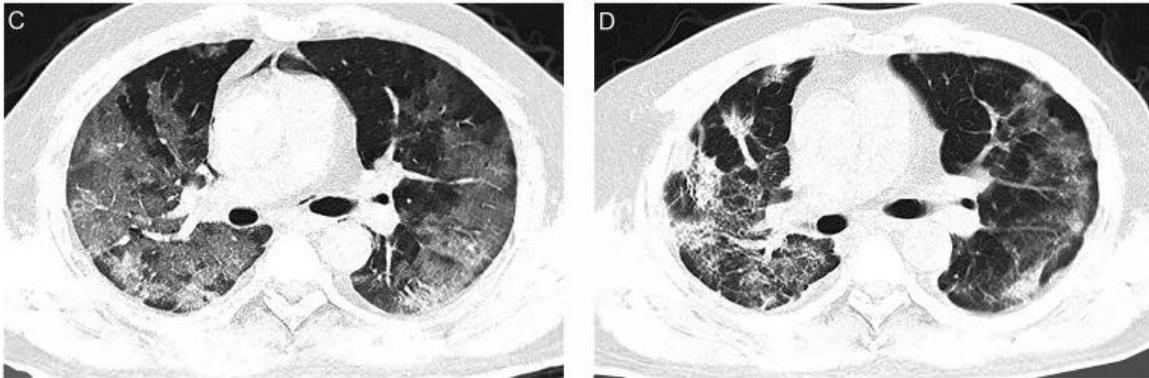


Fig. 20: Tomografía computarizada de tórax dos pacientes. A: TC de tórax del paciente 9 antes de la transfusión de plasma de convalecencia. **B:** TC de tórax del paciente 9 seis días después de la transfusión con plasma convaleciente. **C:** TC de tórax del paciente 10 antes de la transfusión con múltiples sombras de alta densidad en ambos pulmones. **D:** TC de tórax del paciente 10, diez días después de la transfusión con plasma convaleciente, donde se muestra una mejora en las lesiones del pulmón. **Fuente:** Tomada de Duan K. y col., 2020 (30)

Tabla 9: Comparación entre los estudios realizados con plasma convaleciente en China

	Estudio N° 1	Estudio N° 2
Tiempo de estudio (meses)	3	2
N° de sujetos en estudio	5	10
Edad (años)	36-65	45-60

Diagnóstico de SARS-CoV-2	qRT-PCR	RT-PCR
Parámetros medidos	Temperatura corporal, puntuación de la SOFA, P _{AO2} /F _{IO2} , carga viral, título de anticuerpos, soporte de oxígeno y SDRA	Título de anticuerpos, carga viral, soporte de oxígeno
Pruebas de laboratorio	Recuento de glóbulos rojos, perfil bioquímico, determinación de grupo sanguíneo	Saturación de oxihemoglobina, ALT, AST, bilirrubina total, linfocitos
Estudios imagenológicos (TAC)	Si	Si
N° de unidades transfundidas	2 unidades de 200-250 ml	1 unidad de 200 ml
Resultados		
Reducción de carga viral	Si	Si
Mejora a nivel de lesión pulmonar	Si	Si
Tiempo mínimo para resultados positivos	3 días	6 días

Fuente: Elaboración propia Palma M. (2021)

En Latinoamérica, específicamente en Buenos Aires, Argentina se realizó un estudio retrospectivo en el cual participaron 272 pacientes, 77 correspondían a mujeres de entre 40 a 70 años y 195 varones de entre 39 a 67 años aproximadamente, que estaban internados producto del COVID-19 confirmados mediante la técnica molecular de RT-PCR para el virus del SARS-CoV-2, el periodo que abarco este estudio fue entre los días 15 de mayo al 1 de julio del 2020, a los cuales se les realizó un seguimiento de al menos 28 días. Dentro de los sujetos en estudio, se formaron 4 grupos dependiendo de la gravedad de estos, primero aquellos que estaban internados en sala con neumonía y/o requerimiento de oxígeno

correspondía el 36,8%, segundo los que estaban internados en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) con un 32,0%, tercero aquellos que se encontraban internados en la UTI con ventilación mecánica con un 20,6% y por último el grupo más crítico aquellos que se encontraban en la UTI con ventilación mecánica y shock séptico con un 10,7% de los pacientes en estudio. (50)

Entre las unidades de plasma se le administraron unidades con diferentes títulos de anticuerpos tal como se muestra en la figura 21.

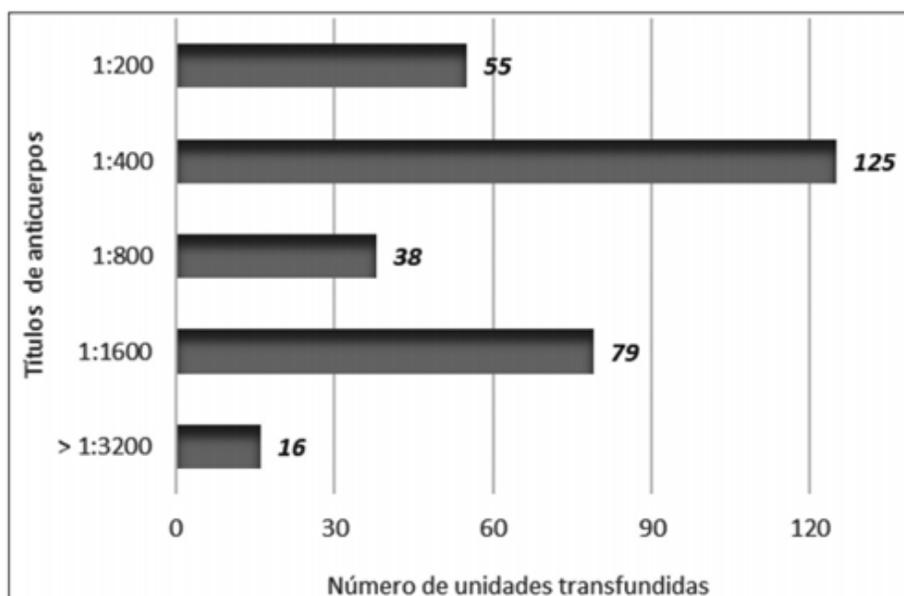


Fig. 21: Titulación de anticuerpos en las unidades de plasma convaleciente transfundidas. Fueron utilizadas 313 unidades de plasma de convalecencia. **Fuente:** Tomada de González SE. Y col., 2020 (50)

Teniendo en cuenta la gravedad inicial de los pacientes, se demostró una evolución favorable luego de la transfusión de plasma hiperinmune, dando cuenta que alrededor de 164 sujetos de estudio obtuvieron resultados favorables, la mayoría de estos correspondían a pacientes internados en piso. La letalidad en este estudio contó con el deceso de 71 pacientes, donde la mayor letalidad se encontró en los pacientes más críticos, es decir, los del grupo 4,

mientras que los pacientes de los grupos 1 y 2 poseían una sobrevida más alta. Cabe destacar que este estudio se realizó en base a la letalidad de los sujetos de prueba dentro de los 28 días véase figura 22.

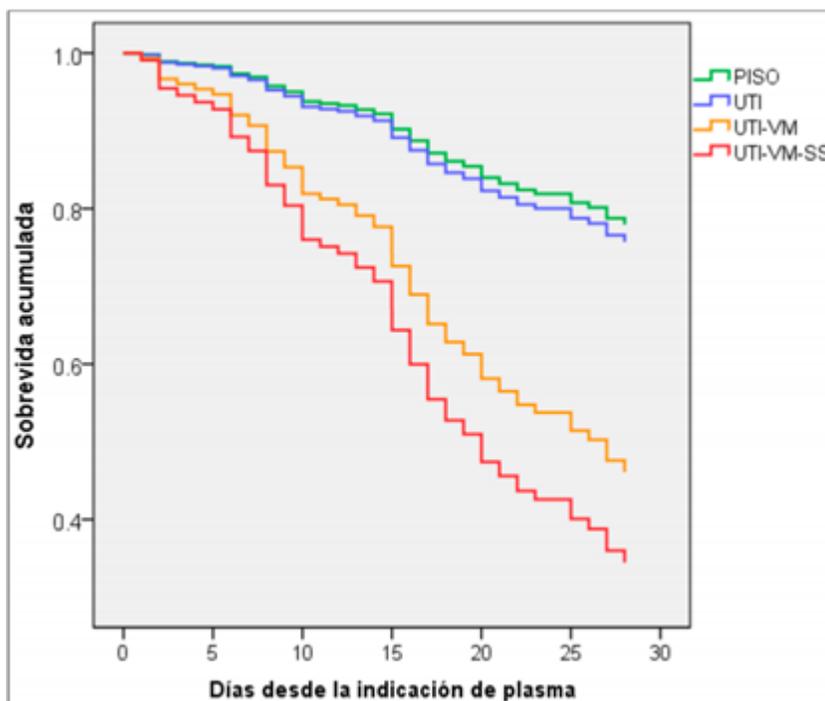


Fig. 22: Curva de sobrevida a los 28 días, según gravedad de los pacientes. Mayor sobrevida en aquellos sujetos con un estado de gravedad menor. **PISO:** Internos en sala con neumonía y/o requerimiento de oxígeno. **UTI:** Unidad de Terapia Intensiva. **UTI-VM:** Unidad de Terapia Intensiva con ventilación mecánica. **UTI-VM-SS:** Unidad de Terapia Intensiva con ventilación mecánica y shock séptico. **Fuente:** Tomada de González SE. Y col., 2020 (50)

CONCLUSIÓN

El virus SARS-CoV-2 produce una serie de daños en los órganos del ser humano, sobre todo a nivel pulmonar, causando graves lesiones, debilitando la salud del paciente, pudiendo llegar a ser tan grave que en algunas ocasiones causa la muerte de este. El plasma convaleciente ha sido utilizado a través de los años para distintas enfermedades en las cuales se ha usado como un tratamiento paliativo que ha evidenciado la mejora en su condición.

Por lo tanto, la importancia del plasma convaleciente en la recuperación de los pacientes con este tipo de afección está dada por los mecanismos que posee este plasma hiperinmune sobre las células de los órganos afectados del paciente mediante las acciones que ejercen por ejemplo los anticuerpos neutralizantes, en pacientes recuperados de COVID-19 se encuentran en niveles elevados, por lo que lo convierte en un potencial donador de plasma de convalecencia, ayudando así a los pacientes en estado crítico en su recuperación, debido a que estos juegan un rol fundamental en los efectos antivirales e inmunomoduladores del plasma hiperinmune, convirtiéndose forma de manejo para combatir la enfermedad. Los mecanismos que tiene este plasma al actuar en los órganos son de gran importancia dado que uno de estas es el bloqueo del virus mediante los anticuerpos neutralizantes, los cuales impiden que el virus se una a la membrana celular mediante receptores, provocando el cese de la infección.

Por medio de la revisión de diversos estudios realizados alrededor del mundo, se demostró la efectividad de esta terapia en la recuperación de pacientes en estado críticos, mediante la disminución de la carga viral, los estudios de imágenes muestran una mejora en las lesiones a nivel pulmonar, además de mejorar signos vitales como la temperatura corporal, saturación de oxígeno, entre otros. Para que este resultado favorable se consiga, como se analizó en la revisión, se deben seguir los protocolos para la terapia tanto en Chile como en otro país, en los que se indica como proseguir en cada uno de los procesos desde la selección del donante de plasma convaleciente en adelante.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Coronavirus y síndromes respiratorios agudos (COVID-19, MERS y SARS) - Enfermedades infecciosas - Manual Merck versión para profesionales [Internet]. [citado 2020 Ago 17]. Disponible en: https://www.merckmanuals.com/es-pr/professional/enfermedades-infecciosas/virus-respiratorios/coronavirus-y-síndromes-respiratorios-agudos-covid-19-mers-y-sars#v47572273_es
2. López V, Vázquez T, Alonso-Titos J, Cabello M, Alonso A, Beneyto I, et al. Recomendaciones en el manejo de la pandemia por coronavirus SARS-CoV-2 (Covid-19) en pacientes con trasplante renal. Nefrología. 2020 May 1;40(3):265–71.
3. Mojica-Crespo R, Morales-Crespo MM. Pandemic COVID-19, the new health emergency of international concern: A review [Internet]. Vol. 46, Semergen. Ediciones Doyma, S.L.; 2020 [citado 2020 Ago 17]. p. 65. Disponible en: [/pmc/articles/PMC7229959/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3229959/)
4. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):497–506.
5. Eduardo Montalvo Arenas CM, Académico T, Pasos Nájera Laboratorista F, Hernández Trujillo R. UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO. Facultad de medicina departamento de biología celular y tisular biología celular e histología médica tejido sanguíneo y hematopoyesis Asesoría técnica.
6. Marassi E, Díaz R, N DA. Proteínas Plasmáticas.
7. Láinez-Andrés JM, Gascón-Giménez F, Coret-Ferrer F, Casanova-Estruch B, Santonja JM. Recambio plasmático terapéutico: Aplicaciones en neurología. Rev Neurol [Internet]. 2015 [citado 2020 Sep 12];60(3):120–31. Disponible en: <https://www.neurologia.com/articulo/2014393>
8. Oriente M, Kong H. Plasma de donante convaleciente. :1–4.

9. Rojas M, Rodríguez Y, Monsalve DM, Acosta-Ampudia Y, Camacho B, Gallo JE, et al. Convalescent plasma in Covid-19: Possible mechanisms of action. Vol. 19, *Autoimmunity Reviews*. Elsevier B.V.; 2020. p. 102554.
10. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. Vol. 19, *Autoimmunity Reviews*. Elsevier B.V.; 2020. p. 102537.
11. Parra-Izquierdo V, Floréz-Sarmiento C, Romero-Sánchez C. Inducción de “tormenta de citocinas” en pacientes infectados con SARS- CoV-2 y desarrollo de COVID-19. ¿Tiene el tracto gastrointestinal alguna relación en la gravedad? [Internet]. [citado 2020 Sep 21]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v35s1/0120-9957-rcg-35-s1-00021.pdf>
12. Du L, He Y, Zhou Y, Liu S, Zheng BJ, Jiang S. The spike protein of SARS-CoV - A target for vaccine and therapeutic development [Internet]. Vol. 7, *Nature Reviews Microbiology*. Nature Publishing Group; 2009 [citado 2020 Sep 22]. p. 226–36. Disponible en: www.nature.com/reviews/micro
13. Bloch EM, Shoham S, Casadevall A, Sachais BS, Shaz B, Winters JL, et al. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19 [Internet]. Vol. 130, *Journal of Clinical Investigation*. American Society for Clinical Investigation; 2020 [citado 2020 Sep 22]. p. 2757–65. Disponible en: <https://doi.org/10.1172/JCI138745>.
14. Clinic M. Expanded Access to Convalescent Plasma for the Treatment of Patients With COVID-19. *ClinicalTrials.gov*. 2020;(May):1–21.
15. Lai AL, Millet JK, Daniel S, Freed JH, Whittaker GR. COVID-19 convalescent plasma transfusion. *Lancet*. 2020;395(April):1315.
16. Van Griensven J, Edwards T, de Lamballerie X, Semple MG, Gallian P, Baize S, et al. Evaluation of Convalescent Plasma for Ebola Virus Disease in Guinea. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Jan 7 [citado 2020 Sep 22];374(1):33–42. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1511812>
17. Recommendations for Investigational COVID-19 Convalescent Plasma | FDA [Internet]. [citado 2020 Sep 22]. Disponible en:

<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/recommendations-investigational-covid-19-convalescent-plasma#Labeling>

18. Marano G, Vaglio S, Pupella S, Facco G, Catalano L, Liumbruno GM, et al. Convalescent plasma: new evidence for an old therapeutic tool?
19. Pinto D, Park Y-J, Beltramello M, Walls AC, Tortorici MA, Bianchi S, et al. Cross-neutralization of SARS-CoV-2 by a human monoclonal SARS-CoV antibody. *Nature* [Internet]. 2020 Jul 9 [citado 2020 Dic 27];583(7815):290–5. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/s41586-020-2349-y>
20. emoro. RECOMENDACIONES PARA LA OBTENCIÓN DE PLASMA DE DONANTES CONVALECIENTES DE COVID-19 Comité Científico para la Seguridad Transfusional (CCST) Versión 2.0-15 abril de 2020.
21. RECOMENDACIONES SOCIEDAD CHILENA DE HEMATOLOGIA PLASMA DE PACIENTES CONVALECIENTES DE SARS CoV 2 o COVID 19.
22. Rojas M, Rodríguez Y, Monsalve DM, Acosta-Ampudia Y, Camacho B, Gallo JE, et al. Convalescent plasma in Covid-19: Possible mechanisms of action [Internet]. Vol. 19, *Autoimmunity Reviews*. Elsevier B.V.; 2020 [citado 2021 Abr 26]. p. 102554. Disponible en: </pmc/articles/PMC7198427/>
23. Añón JM, García De Lorenzo A, Quintana M, Gonz Alez E, Bruscas MJ. Lesión pulmonar aguda producida por transfusión. Correo electrónico jmaelizalde@telefonica.net (JM Añón) *Med Intensiva* [Internet]. 2010 [citado 2021 Abr 26];34(2):139–49. Disponible en: www.elsevier.es/medintensiva
24. Rmán Torres R, Norma Fernández Delgado DD, Hany Janet Trujillo Puentes D. TRALI, una amenaza enmascarada: biología y fisiopatología TRALI, a masked menace: biology and pathophysiology [Internet]. Vol. 31, *Revista Cubana de Hematol, Inmunol y Hemoter*. 2015 [citado 2021 Abr 26]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu>
25. Storch EK, Hillyer CD, Shaz BH. Spotlight on pathogenesis of TRALI: HNA-3a (CTL2) antibodies. 2014 [citado 2021 Abr 26]; Disponible en: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/124/12/1868/1379424/1868.pdf>

26. Semple JW, Rebetz J, Kapur R. Review Series Transfusion-associated circulatory overload and transfusion-related acute lung injury Historical and current perspective [Internet]. Vol. 133, Blood. 2019 [citado 2021 Abr 26]. Disponible en: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/133/17/1840/1557129/blood860809.pdf>
27. Restrepo, Cesar A., et al. "Recambio plasmático terapéutico: tipos, técnicas e indicaciones en medicina interna / Plasmaferesis terapeutica, tipos, tecnica e indicaciones en medicina interna". Acta Médica Colombiana, vol. 34, no. 1, 2009, pág. 23+. Gale OneFile: Informe Académico. Consultado el 22 de mayo de 2021.
28. Fernandez FA. Manual de aféresis terapéutica [Internet]. Grupo Editorial Nefrología de la Sociedad Española de Nefrología. 2012. 20–146 p. Disponible en: <http://nefrologiadigital.revistanefrologia.com/publicaciones/P2-E62/aferesis2.pdf>
29. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. 2020; Disponible en: <https://jamanetwork.com/>
30. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020;117(17):9490–6.
31. Vincent JL, Moreno R. Clinical review: Scoring systems in the critically ill. Vol. 14, Critical Care. 2010.
32. Marik PE, Taeb AM. SIRS, qSOFA and new sepsis definition. Vol. 9, Journal of Thoracic Disease. 2017. p. 943–5.
33. Jones AE, Trzeciak S, Kline JA. The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation. Crit Care Med [Internet]. 2009 [citado 31 May 2021];37(5):1649–54. Disponible en: </pmc/articles/PMC2703722/>

34. Ko J-H, Seok H, Cho SY, Ha YE, Baek JY, Kim SH, et al. Challenges of convalescent plasma infusion therapy in Middle East respiratory coronavirus infection: a single centre experience.
35. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, et al. Clinical Trial Registry: ChiCTR2000029757 JAMA. 2020;324(5):460–70. Disponible en: <https://jamanetwork.com/>
36. Ahn JY, Sohn Y, Lee SH, Cho Y, Hyun JH, Baek YJ, et al. Use of convalescent plasma therapy in two covid-19 patients with acute respiratory distress syndrome in Korea. J Korean Med Sci. 2020;35(14):2–9.
37. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw FM, Lim WS, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: A systematic review and exploratory meta-analysis. J Infect Dis [Internet]. 1 de enero de 2015 [citado 31 de May 2021];211(1):80–90. Disponible en: /pmc/articles/PMC4264590/
38. Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Correspondence DV. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. 2020 [citado 25 Jun 2021]; Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>
39. Jaimes JA, André NM, Millet JK, Whittaker GR. Structural modeling of 2019-novel coronavirus (nCoV) spike protein reveals a proteolytically-sensitive activation loop as a distinguishing feature compared to SARS-CoV and related SARS-like coronaviruses. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.02.10.942185>
40. Belouzard S, Millet JK, Licitra BN, Whittaker GR. Mechanisms of Coronavirus Cell Entry Mediated by the Viral Spike Protein. Viruses [Internet]. 2012;4:1011–33. Disponible en: www.mdpi.com/journal/viruses
41. Alcántara LE. COORDINACIÓN PARA LA INNOVACIÓN Y APLICACIÓN DE LA CIENCIA Y LA TECNOLOGÍA, UASLP [Internet]. 2020 [citado 27 de Jun 2021]. Disponible en: <http://www.uaslp.mx/Comunicacion-Social/Documents/Divulgacion/Revista/Diecisiete/251/251-06.pdf>

42. De J, Delgado L, Pareja Cruz A, Priscilia; Ramirez A, Yanina Enriquez Valencia ;, et al. SARS-CoV-2 y sistema inmune: una batalla de titanes SARS-CoV-2 and the immune system: a battle of titans. 2020; Disponible en: <https://doi.org/10.24265/horizmed.2020.v20n2.12>
43. Chaparro-M N-A, Franco A-O. Artículo de revisión Aspectos clínicos e inmunológicos de la infección por SARS-CoV-2 Clinical and immunological aspects of SARS-CoV-2 infection. 2020 [citado 27 de Jun 2021]; Disponible en: <https://doi.org/10.18273/revsal.v52n3-2020010>
44. Ferrari G, Kent S, Lewis GK, Van Kasteren PB, Van Erp EA, Luytjes W, et al. Fc-Mediated Antibody Effector Functions During Respiratory Syncytial Virus Infection and Disease. *Front Immunol* | www.frontiersin.org [Internet]. 2019;1:548.
45. Hema M, Mrs M, Tuckley V, Flannagan MJ, Mistry H, Carter-Graham S, et al. Annual SHOT report. Serious Hazards of Transfusion. 2019. [citado 27 de Jun 2021]. Disponible en: <http://www.shotuk.org>.
46. Sánchez GL, Yáñez C, Morales M, Trujillo G, Acuña A, Becerra AM, et al. Plasma de convaleciente para el tratamiento de la COVID-19: Protocolo para el acceso y uso en Venezuela TT - Convalescent Plasma for the Treatment of COVID-19: Protocol for access and use in Venezuela. *Obs del Conoc Rev Espec en Gestión Soc del Conoc* [Internet]. 2020;5(2):15–31. Disponible en: http://www.oncti.gob.ve/ojs/index.php/rev_ODC/article/view/44%0Ahttps://fi-admin.bvsalud.org/document/view/cxm74
47. Iccbba. Introducción a la ISBT 128 [Internet]. 2011 [citado 28 de Jun 2021]. Disponible en: www.icbba.org
48. Francisco Azocar Zubicueta Catherine Rojas Grandon Rubén Bravo Castillo Cargo Medico Asesor NE. PROTOCOLO DE INDICACIONE DE TRANSFUSION, MANEJO DE HEMOCOMPONENTES Y HEMODERIVADOS HOSPITAL DE LINARES CÓDIGO CARACTERISTIA GCL 1.7 FECHA REVISIÓN NOVIEMBRE 2017 N° VERSIÓN 2.0. 2012.

49. Muñiz-Díaz E, León G, Torres O. Manual Iberoamericano de Hemovigilancia. Organ Panam la Salud [Internet]. 2015;1. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2016/Manual-Iberoamericano-de-Hemovigilancia-FINAL.pdf>
50. González SE, Regairaz L, Ferrando NS, Estenssoro E. Terapia Con Plasma De Convalecientes En Pacientes Covid-19 En La Provincia De Buenos Aires. Medicina (B Aires) [Internet]. 2020;80:8. Disponible en: https://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol80-20/destacado/original_7311.pdf
51. Rodríguez-Moyado H. Insuficiencia respiratoria pulmonar aguda y transfusión. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2011;49(3):273–80.