

República de Cuba



TESIS DOCTORAL

Plasmaféresis terapéutica y fármacos biotecnológicos de Cuba en pacientes con COVID-19 en Villa Clara

Autora: M. Sc. Idamis Fernández Jure

**–Villa Clara–
2024**

Plasmaféresis terapéutica y fármacos biotecnológicos de Cuba en pacientes con COVID-19 en Villa Clara

**Ciencias biomédicas y bienestar humano
Banco de Sangre Provincial de Villa Clara**

**Tesis en opción al título de
Doctor en Ciencias Médicas**

**Autora: M. Sc. Idamis Fernández Jure
Tutores: Dr. C. Armando Caballero López
Dra. C. Tania Crombet Ramos**

**–Villa Clara–
2024**

Declaración de autoría

El presente estudio titulado: "Plasmaféresis terapéutica y fármacos biotecnológicos de Cuba en pacientes con COVID-19 en Villa Clara"

Autora: Dra. Idamis Fernández Jure

Tutores: Dr.C. Armando Caballero López

Dra.C. Tania Crombet Ramos

Es una tesis de total autoría y no ha sido enviada con antelación a ninguna otra universidad para ser evaluada o ser utilizada para examen de grado.

Se mantiene con la originalidad de un estudio, en el que se promueve la creatividad propia de una labor inédita, que se puede defender como obra única, apoyada en antecedentes históricos-científicos, con una posición virgen en el ámbito de la aplicación de sus efectos, como culminación de todo este ejercicio investigativo.

Lista de publicaciones derivadas de la tesis

16. Fernandez Jure I, Caballero Lopez A, Crombet Ramos T, Alegria Cruz JC. Presumed Recent-Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE) Post-COVID-19 Plasmapheresis and Itolizumab: Case Report. Clin Med Res [Internet]. 2022 [citado 2022 Oct. 10];11(4):92-94. Disponible en: <http://article.clinmedres.net/pdf/10.11648.j.cmr.20221104.11.pdf>
172. Fernandez Jure I, Caballero López A, Crombet Ramos T, Hidalgo Mesa C. RPCEC, CENCEC-Minsap. Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos. Itolizumab y Plasmaféresis terapéutica en la COVID-19. Ensayo Clínico código RPCEC00000380. La Habana: CECMED-CENCEC; 2021. Disponible en: <https://rpcec.sld.cu/en/search/node/RPCEC00000380>
217. Fernandez Jure I, Caballero López A, Crombet Ramos T, Hidalgo Mesa C, Berrio Águila E. Use of Therapeutic Plasmapheresis with Itolizumab, a Novel Treatment Perspective for COVID-19 in Cuba. Sys Rev Pharm [Internet]. 2022 [citado 2022 En. 18];13(1):[cerca de 5 pantallas]. Disponible en: <https://www.sysrevpharm.org/articles/use-of-therapeutic-plasmapheresis-with-itolizumab-a-novel-treatment-perspective-for-covid19-in-cuba-89869.html>
220. Fernandez Jure I, Caballero López A, Crombet Ramos T, Berrio Águila E. Experiencia de la Plasmaféresis Terapéutica y fármacos biotecnológicos en pacientes con COVID-19 en Cuba. Convención Internacional de Salud, Cuba. 17-21 Oct. 2022. La Habana: Escuela Nacional de Salud Pública; 2022. 7 p. Disponible en: <https://convencionsalud.sld.cu/index.php/convencionsalud/>
221. Fernández Jure I, Caballero Font AD, Crombet Ramos T, Berrio Águila JE, Hidalgo Mesa C. Plasmaféresis terapéutica y fármacos biotecnológicos: Experiencia clínica en pacientes con COVID-19 en Cuba. Acta Medica del centro[Internet].2024[citado 2024 Ago. 16];18(3):[aprox. 12].Disponible en: <https://revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/2050>

"Cada vida que logra salvarse nos acrecienta".

Fidel Castro Ruz

Dedicatoria

A la memoria de mi madre, mi hermano, mi perro Sultán y a todas las personas que sufrieron por esta pandemia la COVID-19.

A mi madre, por desear y anhelar siempre lo mejor para mi vida y que se realizara esta investigación, aunque sacrificara los momentos de estar a su lado, porque desde el cielo sigue regalándole inspiración a mi vida.

A mi hermano, por ser mi mejor ejemplo de fortaleza y superación.

A mi perro Sultán, por haberme endulzado la vida, con todo su amor y por acompañarme hasta sus últimos instantes de su vida en espera de las largas noches para la redacción de esta investigación.

A mi hijo, Carlos Javier, a la virtud de tenerle, por todo su amor, apoyo, paciencia, y fortaleza.

A mi padre, por su apoyo y fortaleza en sus enseñanzas para mi formación como persona y profesional.

A mi hija, esposo y nuera por su apoyo incondicional.

A la memoria de todos los pacientes que fallecieron por causa de la COVID-19, sobre todo al personal de salud que entregó su vida al servicio del prójimo, quienes nos siguen con luz en el ejercicio de la práctica profesional.

Agradecimientos

Al Dr. C. Armando Caballero López, tutor de la tesis, con quien he recorrido un largo camino hasta la finalización de este proyecto, por haber confiado en mí para realizar este trabajo, por permitirme recurrir a su capacidad y conocimiento científico, por inculcarme el amor por la ciencia, por la paciencia y la motivación que me ha dado para el desarrollo de ésta investigación.

A la Dra. C. Tania Crombet Ramos, asesora de la tesis, por su profesionalidad, su ayuda y afecto, por regalarme la inspiración a la ciencia, sin su apoyo nada de esto hubiera sido posible.

Al Dr. C. Carlos Hidalgo Mesa, por las lecciones imprevistas que me ha dado a lo largo de este proceso, por sus magníficos consejos, por su respeto y profesionalidad.

A la Lic. Virgen Frías Damas, enfermera que siempre me acompañó en todo el proceso de investigación, en la zona roja de restricción por la pandemia, quien como todo profesional de la salud enfrentó este reto desconocido; por su apoyo y cariño.

A la Lic. Elizabeth Casanova Rodríguez, compañera y amiga, a quien le debo el acompañamiento en el surgimiento de esta idea investigativa, por los grandes aprendizajes profesionales y personales. Por su paciencia, cariño y generosidad. Por animarme a continuar.

A la Dra. C. Marisol Freire Seijo por la gentileza dedicada en el asesoramiento investigativo con el apoyo de los doctores en ciencias para los análisis estadísticos de la tesis.

A la Dra. C. Novisel Veitía Rodríguez por su generosidad y el tiempo que me dedicó en permitirme recurrir a su conocimiento y experiencia científica en el procesamiento estadístico de la tesis.

Al Dr. C. Tomás Crespo Borges por compartir y dedicarle su profesionalidad y experiencia en el asesoramiento estadístico realizado en la investigación.

A todos mis profesores, pero muy especialmente a la Dra. C. Lucia C. Alba Pérez por su acompañamiento durante todos los años de recorrido en mi desempeño profesional, investigativo y en el desarrollo de esta tesis.

Al Dr. C. José Ramón Ruiz Hernández, Dra. C. Tamara Cedré Hernández, Dr.C. Rafael E. Cruz Abascal por sus prolíficas enseñanzas sobre este oficio.

Al equipo de trabajo del Centro de Inmunología Molecular en especial a la MSc. Geidy Lorenzo Monteagudo quienes, con su apoyo, dieron comienzo a este proyecto investigativo.

Al Dr. C. Jorge L. Broche, por todo su cariño, apoyo, paciencia, sabiduría y fortaleza y por la motivación que me ha dado para el desarrollo de esta tesis.

A la Lic. Blanca Rosa Pérez Obregón, redactora, editora de la revista Edumecentro, que gentilmente permitió asesorar con estilo la redacción de este documento.

A todo el colectivo de trabajo del Banco de sangre por el apoyo, cooperación y preocupación en la realización de esta investigación; en especial a mi compañera María Elena Ruiz Plata por su ayuda incondicional en la realización de esta investigación.

Al colectivo de profesionales de la salud del Hospital Militar de Ejército “Comandante Manuel Fajardo Rivero”, liderado por su director Dr. Eduardo Berrio Águila quienes formaron parte del comité permanente de expertos de La COVID-19; nos acompañaron y protegieron durante toda la investigación en los momentos críticos de la pandemia.

A los pacientes por el aprendizaje que día a día nos regalan con su vida.

A todos, por la utilidad de la virtud, agradecida por siempre.

Resumen

Introducción: El fundamento del procedimiento de la plasmaféresis terapéutica en enfermedades autoinmunes o inflamatorias, con resultados favorables, sustentó la propuesta de indicar esta terapia para facilitar la acción de los fármacos biotecnológicos cubanos Itolizumab y Jusvinza en pacientes con empeoramiento de enfermedades como la COVID-19, caracterizada por la liberación de citocinas no controlada que activa la respuesta proinflamatoria del sistema inmunitario, lo cual causa una infección aguda en el organismo, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda y fallo multiorgánico. **Objetivo:** Demostrar el efecto de la alternativa terapéutica plasmaféresis con los fármacos biotecnológicos cubanos en los pacientes con la COVID-19. **Metodología:** Estudio cuasiexperimental, incluyó 24 pacientes en el grupo estudio con tratamiento de plasmaféresis y fármacos; el de comparación lo integraron 24, sin plasmaféresis, ambos se analizaron antes y después de la intervención terapéutica con mediciones de laboratorio: índice NLR, Ferritina, LDH, enzimas hepáticas, proteína C reactiva y en el primer grupo a través de las sesiones de plasmaféresis terapéuticas. **Resultados:** Prevaleció una mejoría significativa en los marcadores clínicos y de laboratorio en la recuperación de los pacientes con una y dos sesiones de plasmaféresis, al reducir la carga viral en relación con los pacientes del grupo testigo que no recibieron plasmaféresis. **Conclusiones:** la plasmaféresis terapéutica en pacientes con COVID-19 demostró que se pudo utilizar como tratamiento alternativo para reducir la carga inflamatoria y viral que posibilitó la acción de los fármacos biotecnológicos cubanos, lo cual minimizó el daño orgánico.

Palabras clave: Infecciones por coronavirus COVID-19; plasmaféresis terapéutica; fármacos biotecnológicos.

Abstract

Introduction: The foundation of the therapeutic plasmapheresis procedure in autoimmune or inflammatory diseases, with favorable results, supported the proposal to indicate this therapy to facilitate the action of the Cuban biotechnological drugs Itolizumab and Jusvinza in patients with worsening of the disease, such as COVID-19, which is characterized by the uncontrolled release of cytokines that activate the pro-inflammatory response of the immune system, which causes acute infection in the body, acute respiratory distress syndrome and multiple organ failure. **Objective:** Demonstrate the effect of the therapeutic alternative plasmapheresis with Cuban biotechnological drugs in patients with COVID-19. **Methodology:** Quasi-experimental study, included 24 patients in the study group with plasmapheresis and drugs treatment; the comparison group consisted of 24, without plasmapheresis, both were analyzed before and after the therapeutic intervention with laboratory measurements: NLR index, Ferritin, LDH, liver enzymes, C-reactive protein and in the first group through the plasmapheresis sessions therapeutics. **Results:** A significant improvement in clinical and laboratory markers prevailed in the recovery of patients with one and two sessions of plasmapheresis, by reducing the viral load in relation to the patients in the control group who did not receive plasmapheresis. **Conclusions:** therapeutic plasmapheresis in patients with COVID-19 demonstrated that it could be used as an alternative treatment to reduce the inflammatory and viral load that enabled the action of Cuban biotechnological drugs and minimized organ damage.

Keywords: Coronavirus infections COVID-19; plasmapheresis therapeutics; biotechnological drugs.

TABLA DE CONTENIDOS

	Pág.
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO 1 MARCO TEÓRICO	10
1.1. Fundamentos para el uso de la plasmaféresis terapéutica en la COVID-19	10
1.1.1. Plasmaféresis terapéutica. Definición.....	14
1.2. Bases farmacocinéticas para la prescripción de la plasmaféresis terapéutica en la COVID-19.....	14
1.3. Consideraciones técnicas de la plasmaféresis terapéutica	18
1.3.1. Equipo y tipos de plasmaféresis	18
1.3.2. Efectos adversos	20
1.3.3. Mecanismo de acción y beneficios	21
1.4. Plasmaféresis terapéutica: evidencia clínica aplicada a otras enfermedades autoinmunes y sistémicas con perspectivas en la COVID-19	23
1.4.1. Síndrome de Guillain-Barré.....	24
1.4.2. Miastenia gravis	25
1.4.3. Artritis reumatoide	25
1.4.4. Sepsis con falla multiorgánica.....	26
1.4.5. Lupus eritematoso sistémico.....	27
1.4.6. Psoriasis	28
1.4.7. Encefalitis autoinmune; estatus epiléptico refractario de inicio reciente	29
1.5. COVID-19 y la similitud fisiopatológica con enfermedades autoinmunes	30
1.6. Principales condiciones y comorbilidades que están relacionadas para el desarrollo de la forma severa de la COVID-19	33
1.7. Plasmaféresis y fármacos biotecnológicos: nuevos retos en los tratamientos en pacientes con COVID-19	34
1.7.1. La biotecnología en tiempos de la COVID-19	35
1.7.2. La biotecnología cubana en el enfrentamiento a la COVID-19.....	35
1.7.3. Plasmaféresis terapéutica, fármacos biotecnológicos y COVID-19.....	37
CAPÍTULO 2 DISEÑO METODOLÓGICO.....	40
2.1. Tipo de estudio.....	40
2.1.1. Población y selección de la muestra. Criterios de inclusión y exclusión	41
2.2. Procedimiento de la investigación.....	42
2.3. Materiales.....	46
2.4. Recogida de los datos de la investigación.....	47
2.5. Métodos y técnicas para el análisis de la información	51
2.6. Cumplimiento de los principios de la bioética y ética de la investigación	53
CAPÍTULO 3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN	55
3.1. Variables epidemiológicas.....	55

3.2. Variables clínicas y de laboratorio.....	57
3.2.1. Marcadores clínicos	65
3.2.2. Marcadores inflamatorios	74
3.2.3. Marcadores hematológicos.....	88
3.3. Respuesta clínica de los pacientes con COVID-19 a la alternativa terapéutica	95
Limitaciones y fortalezas de la investigación.....	100
CONCLUSIONES	
RECOMENDACIONES	
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	
ANEXOS	

Listado de figuras

Fig. 1.1 Etapas de la enfermedad COVID-19.....	12
Fig. 1.2 Representación de la sangre del paciente con COVID-19 en el dispositivo de plasmaféresis	19
Fig. 2.1 Pauta de tratamiento de plasmaféresis terapéutica y fármacos biotecnológicos.....	43
Fig. 3.1 Representación de las comorbilidades por pacientes	60
Fig. 3.2 Frecuencia de fármacos biotecnológicos de Cuba en el tratamiento de pacientes con COVID-19.....	61
Fig. 3.3 Frecuencia de sesiones de PT en el tratamiento de la COVID-19.....	63
Fig. 3.4 Frecuencia de pacientes según estado clínico en la COVID-19 con fármacos biotecnológicos	65
Fig. 3.5 Frecuencia de los pacientes en el inicio del tratamiento con plasmaféresis terapéutica y fármacos biotecnológicos	67
Fig. 3.6 Evaluación de la relación PaO ₂ /FiO ₂ en pacientes con COVID-19.....	74
Fig. 3.7 Marcador inflamatorio PCR-RT en pacientes con COVID-19	80
Fig. 3.8 Marcadores inflamatorios LDH, Dímero D, Ferritina, TGP, TGO y Proteína C Reactiva en pacientes con COVID-19	88
Fig. 3.9 Marcadores hematológicos leucocitos, linfocitos, neutrófilos y NLR en pacientes con COVID-19.....	94
Fig. 3.10 Respuesta clínica de los pacientes con la COVID-19 a la alternativa terapéutica plasmaféresis y fármacos biotecnológicos cubanos	99

Listado de tablas

Tabla 3.1	Caracterización según edad y sexo en pacientes con COVID-19.....	55
Tabla 3.2	Caracterización según estado nutricional	56
Tabla 3.3	Estado clínico de los pacientes	57
Tabla 3.4	Índices clínicos de los pacientes	71
Tabla 3.5	Marcadores inflamatorios en pacientes con COVID-19	78

Glosario de términos y abreviaturas

A

- ACL: anticuerpo anticardiolipina (acl)
- ANCA: anticuerpos séricos anticitoplasma de neutrófilos.
- ALT: Alanino aminotransferasa o Transaminasa glutámico pirúvica (TGP)
- AR: Artritis Reumatoide.
- ASFA/AABB: American Society for Apheresis/ American Association of Blood Banks.
- APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II: sistema de puntuación de severidad de enfermedad
- AUE: Autorización de Uso de Emergencia.

C

- C3a: factor del complemento 3a
- C5a: factor del complemento 5a
- CECMED: Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos.
- CENCEL: Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos
- Células NK: células asesinas naturales (natural killer cells [NK])
- CID: coagulación intravascular diseminada
- CIM: Centro de Inmunología Molecular
- Cis: vía de señalización intracelular; se refiere a la interacción entre moléculas dentro de la misma célula.
- COVID-19: Enfermedad asociada al coronavirus SARS-CoV-2.
- CPAP: Presión Positiva Continúa en la Vía Aérea (Continous Possitive Airway Pressure).

D

- Da: Dalton, unidad de masa atómica equivalente a 1/12 de la masa de carbono 12.

E

- EBSCO Host: base de datos de información científica (medicina, física, química y otros campos)

- ECA2: Enzima convertidora de angiotensina 2
- EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

F

- FDA: Food and Drug Administration

G

- GM-CSG: Factor Estimulante de Granulocitos y Macrófagos
- G-SCF: Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos

H

- HTA: Hipertensión arterial

I

- IFN: Interferón
- IFN-GANMA: Interferón Ganma
- IgG: Inmunoglobulina G
- IgM: Inmunoglobulina M
- IgIV: inmunoglobulina intravenosa.
- IL1: Inter-Leucina 1
- IL-6: Inter-Leucina 6
- IL-7: Inter-Leucina 7

J

- JAK: Janus Kinasa, conjunto de enzimas citoplasmáticas mensajeras de la transmisión de señales desde la superficie celular al interior de esta.

K

- kDa: kilodalton, es una unidad de medida para expresar la masa molecular de las proteínas, ácidos nucleicos y otras macromoléculas biológicas.

L

- LDH: Lactato deshidrogenasa
- LES: Lupus Eritematoso Sistémico

M

- MERS: Síndrome respiratorio del medio oriente (middle east respiratory sindrom).

- MODS: Multiple Organ dysfunction Syndrome (Síndrome de Disfunción Múltiple de Órganos)

N

- NLRP3: inflamasomas (NOD- like Receptor CARD)
- NLR: Neutrófilo Linfocitos Relación.
- nm: nanómetro es la unidad de longitud del Sistema Internacional de Unidades (SI) que equivale a unas mil millonésimas partes de un metro.
- NORSE: New Onset Refractory Status Epilepticus, (estatus epiléptico refractario de inicio reciente).

O

- OMS: Organización Mundial de la Salud.
- OPS: Organización Panamericana de la Salud.
- ORF1ab: glicoproteína de superficie (S) del gen coronavirus (Betacoronavirus)
- ORF7b: glicoproteína de membrana (M) del gen coronavirus (Betacoronavirus)

P

- PaO₂/FiO₂: presión arterial de oxígeno / fracción inspirada de oxígeno.
- PCR: Proteína C reactiva.
- PCR-RT: Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real
- Post hoc: "después de esto", es decir, analizar los datos experimentales a posteriori.
- PT: Plasmaféresis Terapéutica.

S

- SARS: Síndrome respiratorio agudo severo (Severe Acute Respiratory Syndrome)
- SARS-CoV-2: nombre del virus de la familia coronavirus causante de la enfermedad COVID-19.
- Score SOFA: Acute Organ System Failure: (escala falla aguda del sistema de órganos)
- SLC: Síndrome de Liberación de Citocinas.

T

- TGP: Transaminasa glutámico pirúvica o ALT (Alanina aminotransferasa)
- TGO: Transaminasa glutámico-oxalacética
- TNF α : Factor de necrosis tumoral.
- TRALI: Transfusion Related Acute Lung Injury: lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión.
- Trans: vía de señalización intracelular; se refiere a la interacción entre moléculas de células diferentes.
- Tocilizumab: medicamento que pertenece a la familia de los anticuerpos monoclonales.

U

- UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

V

- VPC: Volumen de plasma circulante.
- VPT: Volumen de plasma a tratar.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

El término plasmaféresis se introdujo por primera vez en 1914 por John Jacob Abel et al. (1875-1938), quienes inventaron el llamado riñón artificial. Las primeras técnicas de centrifugación se realizaron en 1877 en Suiza por el Dr. Carl Gustav Patrik de Laval, y se patentaron seis años después en los Estados Unidos de América.¹

Durante la Segunda Guerra Mundial se utilizó ese proceder para obtener plasma de donantes voluntarios, y fue en la década de 1950 que el Dr. Edwin J. Cohn, de la escuela de medicina de Harvard, diseñó una centrífuga de campana y promovió el desarrollo de esta técnica al crear un sistema de centrifugación. Esto permitió el desarrollo del estudio de la plasmaféresis.²

En 1960 Schwab y Fahey documentaron el efecto benéfico del intercambio plasmático en el tratamiento de la macroglobulinemia de Waldeström; lo realizaron rudimentariamente y de forma manual. Observaron que los pacientes con esta enfermedad, y los que eran sometidos al procedimiento, redujeron la viscosidad del suero al disminuir los niveles de macroglobulinas. Durante ese año el ingeniero Judson desarrolló el primer plasma separador de flujo intermitente, el cual mantuvo su utilidad para el tratamiento del mieloma y de la macroglobulinemia de Waldenström.³⁻⁵

La American Society for Apheresis por sus siglas en inglés (ASFA) se fundó en 1982 con el propósito de investigar la aféresis y sus indicaciones. También promovieron el intercambio de experiencias, opiniones, presentaciones y publicaciones, como la colaboración, en el apoyo de los estudios cooperativos sobre la aféresis terapéutica mediante la aplicación de costo-beneficio de los diferentes procedimientos aferéticos. La asociación trazó las primeras pautas para definir indicaciones de plasmaféresis, clasificándolas en categorías y recomendaciones actualizadas con periodicidad.⁶

Se afirma que la plasmaféresis terapéutica (PT), desde el año 1990 en su aplicación independientemente del uso en enfermedades renales, se extendió a otras afecciones: alteraciones metabólicas, enfermedades autoinmunes,

reumáticas, hematológicas, neurológicas, oftalmológicas, del aparato digestivo, en los trasplantes renales, hepáticos y de médula ósea, shock séptico y disfunciones orgánicas, entre otras.^{7,8}

La primera publicación respecto a los beneficios de la técnica de plasmaféresis la referenciaron en una investigación realizada por Restrepo CA *et al.*³ quienes plantearon que en 1992 el grupo de Gerhardt y colaboradores practicaron 281 plasmaféresis en 49 pacientes durante siete años en el Hospital de Pennsylvania, Philadelphia.

Por esta razón la aféresis terapéutica engloba un gran número de técnicas, como la filtración y la centrifugación con el objetivo común de eliminar aquellas sustancias patógenas consideradas responsables de una enfermedad. El plasma se retira y requiere inevitablemente la sustitución con una solución coloide (por ej. albúmina o plasma), o una combinación de solución cristaloide/coloide para mantener tanto el volumen plasmático como la presión oncótica.^{3,9}

La plasmaféresis juega un papel cada vez más importante en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes, considerada en muchos de estos casos, primera línea en combinación con fármacos.¹⁰ Se ha empleado en diversos escenarios con éxito en el tratamiento de varias enfermedades: el síndrome de goodpasture, artritis reumatoide, miastenia gravis, síndrome antifosfolípido, microangiopatía trombótica, síndrome de guillan-barre, mieloma múltiple y síndrome de disfunción orgánica, entre otras;^{11,12} recién se incluye en el estado epiléptico refractario (NORSE–FIRES).¹³⁻¹⁶

En el contexto internacional existe consenso sobre la situación compleja de la salud y la enfermedad por la pandemia COVID-19; de ahí que el síndrome respiratorio agudo ocasionado por el coronavirus (SARCoV-2) -más conocido como COVID-19- se inició en diciembre de 2019 en Wuhan, China. Desde esa fecha se extendió a nivel global, por lo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) la declaró el 11 de marzo de 2020 como pandemia, se acrecentó la problemática con el surgimiento de la peor emergencia sanitaria del siglo XXI, al provocar enormes costos humanos, económicos y sociales.

La biblioteca en línea de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE) con el Banco Mundial en el panorama de la salud que cubre la región de América Latina y el Caribe analizaron los principales desafíos en la región, igualmente el uso eficiente de los recursos para garantizar una respuesta eficaz a la pandemia.¹⁷

El Comité de Emergencia de la OMS, en su octava reunión sobre la COVID-19, examinó la situación y reiteró que la pandemia establece una emergencia de salud pública con importancia internacional, que afecta negativamente la salud de grupos poblacionales en todo el mundo y representa un riesgo como consecuencia de su propagación a varios países.¹⁸

La Worldometers (sitio web de referencia que proporciona contadores y estadísticas en tiempo real de diversos temas para la COVID-19) notificó en la fecha del 30 de junio de 2021, un acumulado en el mundo de 183 603 749 casos infectados, con 63 930 personas en estado crítico y 13 368 908 decesos por COVID-19, para esta propia fecha declararon 400 927 nuevos casos activos.¹⁹

En Cuba se trazaron estrategias y medidas de restricción en tiempos de pandemia con la realización de pesquisas a todos los hogares por profesionales, profesores y estudiantes de los servicios de salud, así como personal de apoyo de otros organismos. La organización, control y ejecución de acciones implicadas en programas, como el de atención primaria en salud permitió diferenciar al país del resto del mundo.

Las estadísticas muestran, a la fecha del estudio, un total de casos ascendente a 188 023 enfermos, 616 en estado crítico y el deceso de 1 270 personas. La provincia de Villa Clara, reportó en el período de estudio 4 245 casos con COVID-19, en estado crítico 95 personas de las cuales 29 fallecieron.²⁰

Diversos países se relacionaron con el propósito de reducir y contener la propagación del virus y realizaron múltiples esfuerzos para descubrir un tratamiento definitivo que mejorara las condiciones de salud de la población; hasta ese momento todo se dirigió al tratamiento y contención de los síntomas mediante terapia antiviral, antibióticos y anticoagulantes. Aún en ese período no se habían

descubiertos medicamentos, ni vacunas específicas contra el virus, las cuales se encontraban en fase de ensayos clínicos.^{21,22}

Desde entonces, Yuki *et al.*²³ plantearon que el nuevo coronavirus SARS-Cov-2 - responsable de la neumonía COVID-19-, causó un gran número de contagios en el mundo y la mortalidad se incrementó con el tiempo. De la misma manera, reconocieron que un alto porcentaje de pacientes cursaron por la enfermedad inicialmente de forma asintomática, en otros desencadenaron una respuesta hiperinflamatoria con la liberación de citocinas (tormenta de citocinas), poco reconocido. En la caracterización de esta respuesta hiperinflamatoria hubo un incremento fulminante y mortal de las citocinas inflamatorias, lo cual llevó a los pacientes a insuficiencia multiorgánica; así lo afirmaron Tay *et al.*²⁴

Al mismo tiempo, Tan *et al.*²⁵ destacaron que durante la progresión de la neumonía por COVID-19 la presencia de linfopenia con un número notablemente disminuido de linfocitos TCD4, células TCD8, células B, células NK, y el aumento del número absoluto de neutrófilos constituyeron marcadores de gravedad en el desarrollo de la enfermedad.

Por otra parte, Li *et al.*²⁶ coincidieron en que una combinación de eventos de activación por la exposición del endotelio, las plaquetas y los leucocitos a patrones moleculares se incorporan a agentes biológicos y los daños son los principales instigadores de esta fisiopatología por lo que involucra tanto al sistema inmunológico innato como al hemostático.

Se debe agregar que Mehta *et al.*²⁷ comprobaron en un estudio con 125 048 pacientes, que entre el 3,7 %-4,3 % desarrollaron un síndrome de distrés respiratorio agudo con la activación de la vía de la IL-6 mediante sus dos vías de señalización, Cis y Trans, involucradas en la reacción inmune generaron una retroalimentación positiva del sistema de inflamósoma NLRP3, complejo multiprotéico que convierte a la procaspasa 1 en caspasa 1 activa; a su vez, se convirtió la pro IL-1B en IL-1B activa; así se prolongaba la cascada inflamatoria que perpetúa la tormenta de citocinas en el desarrollo de la enfermedad moderada a grave.

Fueron estas situaciones la condición esencial de una de las bases moleculares de las principales causas de muerte en estos pacientes con la enfermedad COVID-19; la autoinmunidad está relacionada con la infección por SARS-CoV-2; con estos resultados coincidieron los estudios de Sacchi *et al.*²⁸

Los expertos Ruan *et al.*,²⁹ en un estudio con 150 pacientes en Wuhan, República de China, recomendaron que todos los graves por COVID-19 deben examinarse para detectar hiperinflamación al hacer mediciones de predictores clínicos y de laboratorios como el aumento de la Ferritina, del LDH, proteína C reactiva, el índice NLR (proporción de neutrófilos y linfocitos) indicadores de hipoxemia; y consecuente con ello hacer identificaciones del subgrupo de sujetos en los que la inmunosupresión podría disminuir la mortalidad.

La técnica de PT se mencionó en varios artículos como propuesta para la terapia en la pandemia de COVID-19, según lo afirmaron Balagholi *et al.*,³⁰ quienes proponen esta opción como una estrategia de tratamiento prometedora para el control de las complicaciones, y referenciaron su utilidad en la tormenta de citocinas de los pacientes graves con COVID-19. Por esta razón, se revirtieron en el mejoramiento de los resultados de 28 pacientes graves, con ventilación mecánica y los marcadores inflamatorios IL-6, IL-7, GSCF, entre otras. De la misma manera, sugirieron registros de ensayos clínicos que avalaron el uso rutinario de esta terapia.

Las experiencias clínicas previas en otras afecciones afirmaron la seguridad y eficacia del proceder de la plasmaféresis, tal y como lo afirmaron Gilmudinova *et al.*,³¹ lo cual permitió que pacientes con sepsis y disfunción orgánica múltiple, mejoraran su hemostasia.

Asimismo, Mazo-Betancur *et al.*³² señalaron que la eficacia de la plasmaféresis en ocasiones se fundamentó en hallazgos empíricos y suposiciones convenientes a la disminución de la morbilidad y mortalidad de la enfermedad. En otro sentido, la correcta monitorización y el respectivo entrenamiento sobre el procedimiento de la PT permiten prevenir los riesgos, por lo que constituye una herramienta útil y segura.

El enfoque de la enfermedad por coronavirus (COVID-19) abarca el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y la muerte del paciente; así lo afirmaron Ruiz *et al.*³³ Esto significa que los pacientes gravemente afectados pueden desarrollar un síndrome clínico similar a la tormenta de citocinas con alta mortalidad. Los exámenes de laboratorio en estos casos muestran una respuesta inmune excesiva y sin control con falla multiorgánica.

Existe evidencia del desarrollo de autoanticuerpos protrombóticos, como un epifenómeno de la infección por el SARS-CoV-2. La plasmaféresis se tomó como una alternativa terapéutica en pacientes con COVID-19 graves y refractarios. Lo esencial fue la idea de que la plasmaféresis -tanto en los inductores endógenos como exógenos de una respuesta inflamatoria exuberante, igual que los factores protrombóticos-, rompiera y eliminara el círculo vicioso secundario de la infección por SARS-CoV-2.³⁴

En general, la aplicación de la plasmaféresis en otras enfermedades virales que afectaron a la humanidad en el siglo XXI, como sucedió en el SAR-CoV y MERS-CoV, con similares tormentas de citocinas y síndrome de distrés respiratorio agudo, demostró una validez terapéutica satisfactoria en el curso grave de estas entidades. De manera similar, datos iniciales en su mayoría procedentes de estudios de casos, la sugieren como terapéutica prometedora en pacientes graves de COVID-19 sin opciones de recuperación a los tratamientos previos.³⁵⁻³⁷

Desde otra perspectiva, los fármacos biotecnológicos el Itolizumab y la Jusvinza son productos del desarrollo de la biotecnología cubana que avalaron su seguridad y eficacia con experiencias clínicas en diferentes afecciones como la artritis reumatoide y la psoriasis. En consecuencia, el uso oportuno del Itolizumab y la Jusvinza combinados con otras terapias antivirales y anticoagulantes en los pacientes graves constituyeron evidencia para el protocolo de tratamiento de complicaciones asociadas a la COVID-19 en este país.³⁸⁻⁴⁰

En relación con la problemática expuesta, es importante referir que la investigación surge de la experiencia y motivación de la autora en la realización de las plasmaféresis terapéutica en la unidad de cuidados intensivos en el Hospital

Clínico Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro" de la provincia de Villa Clara, indicadas por médicos especialistas expertos a los pacientes con enfermedades autoinmunes que atraviesan por una respuesta inflamatoria del organismo, dado que en la nueva enfermedad COVID-19 esta se presenta con característica exacerbada y descontrolada.

De manera que la propuesta de la plasmaféresis terapéutica se presentó durante la segunda oleada de la pandemia en el período de incremento de la morbimortalidad de pacientes graves con COVID-19 en Villa Clara, y la necesidad de tomar acciones para complementar los tratamientos establecidos en los protocolos, con el fin de minimizar el número de pacientes con respuesta insuficiente y agravamiento clínico que llevaron a pérdidas de vidas humanas.

Por estas razones, los expertos profesionales solicitaron a las instituciones autorizadas la aprobación de aplicar el procedimiento de plasmaféresis, por las condiciones de contingencia ante el incremento en el número de pacientes afectados por la pandemia.

Este antecedente permitió que se pensara en la introducción del proceder con un diseño específico de tratamiento combinado con los fármacos biotecnológicos cubanos que pudieran accionar y permanecer mayor tiempo en sangre, con el menor número de mediadores inflamatorios y antifibrinolíticos en circulación por el organismo; y poderlos evaluar a través de su comportamiento en las sesiones de plasmaféresis terapéutica.

A su vez, los resultados investigativos que abordan la utilidad previa al Itolizumab y Jusvinza, beneficiaron a los pacientes en agravamiento de su estado clínico y de laboratorio, así como a los de respuesta insuficiente al tratamiento de la COVID-19; por lo que se declaró el siguiente:

Problema científico

- Se desconoce el efecto de la alternativa terapéutica de la plasmaféresis con los fármacos biotecnológicos cubanos en el tratamiento de los pacientes con agravamiento en la COVID-19.

Por lo que se afirma a modo de **Hipótesis** que:

- La intervención con la plasmaféresis terapéutica, como alternativa de tratamiento, favorece el efecto de los fármacos biotecnológicos cubanos en los pacientes con agravamiento de la COVID-19.

Acorde con lo expuesto, se planteó como **objetivo general**:

- Demostrar el efecto de la alternativa terapéutica plasmaféresis con los fármacos biotecnológicos cubanos en pacientes con la COVID-19.

Por lo que se asume como **objetivos específicos**:

1. Identificar parámetros epidemiológicos, clínicos y de laboratorio en los pacientes de los grupos estudio y testigo.
2. Caracterizar los marcadores clínicos, inflamatorios y hematológicos en relación con su evolución en los pacientes de los grupos estudio y testigo.
3. Constatar las peculiaridades de la respuesta clínica de los pacientes a la alternativa terapéutica con plasmaféresis y fármacos biotecnológicos cubanos.

Novedad científica:

- Se estudia por primera ocasión en Cuba el efecto de la plasmaféresis terapéutica combinado con los fármacos biotecnológicos cubanos en pacientes con agravamiento de la COVID-19 por lo que se diseñó una pauta de tratamiento con la plasmaféresis en un grupo de pacientes intervenidos que permitió garantizar la acción de los fármacos biotecnológicos en sangre.

Aporte teórico:

- La investigación aporta nuevos conocimientos con información valiosa sobre el efecto y seguridad de este tratamiento en pacientes graves con COVID-19.
- Favorece la comprensión de la enfermedad en sustentar este diseño de tratamiento en los primeros momentos al identificar el estado clínico hiperinflamatorio en los pacientes con la enfermedad COVID-19.

- Se efectuó un análisis que aporta evidencias en la mejoría de las variables clínicas y de laboratorio estudiadas, posterior a cada sesión de plasmaféresis.
- Genera nuevas hipótesis para futuras investigaciones en enfermedades que cursan en similares condiciones a la COVID-19.
- Facilita la socialización de sus resultados, tal y como se logró en publicaciones de impacto nacional e internacional.

Aporte práctico y social:

- En la praxis, la alternativa terapéutica de la plasmaféresis con los fármacos biotecnológicos cubanos logró transmitir nuevos conocimientos con posibilidades de mejorar el desempeño profesional, en cuanto a la aplicación de este novedoso enfoque terapéutico para tratar a los pacientes graves con COVID-19.
- Esta investigación tiene su impacto en los sistemas y servicios de salud; pues reduce la utilización de recursos médicos y sanitarios, con el fortalecimiento por la disponibilidad de fármacos biotecnológicos de producción y creación científica cubana.
- Los resultados de la investigación tuvieron repercusión social inmediata por las oportunidades de pronta recuperación y bienestar que les proporcionaron a los pacientes y familiares, con incidencia en la reducción de la morbilidad en la etapa efervescente de la pandemia de COVID-19.

CAPÍTULO 1 MARCO TEÓRICO

CAPÍTULO 1 MARCO TEÓRICO

Este capítulo se fundamenta en diferentes acápites: la teoría de los aspectos de interés para las ciencias de la salud que enmarcaron la investigación; para ello se realizó una revisión integradora de la literatura publicada en los sistemas de información Clínica Key, Dialnet, fuente académica premier (EBSCO Host) y Scopus. Fueron empleados los descriptores de Ciencias de la Salud del Centro Latinoamericano y del Caribe (DeCS) y del Medical Subject Heading de la National Library of Medicine (MeSH).

Las palabras claves para realizar la búsqueda fueron: COVID-19, plasmaféresis terapéutica (PT), efectividad para el tratamiento en la COVID-19 y en las enfermedades autoinmunes sistémicas, tratamiento de fármacos biotecnológicos en COVID-19. Como criterios de selección se emplearon artículos de investigación cuantitativa y cualitativa, de cualquier tipo de diseño, en inglés y español disponibles a texto completo; hasta diciembre del año 2022.

En este apartado se realizó un acercamiento conceptual desde los tópicos que se relacionan con los fundamentos para el uso de la PT, la evidencia clínica aplicada en otras enfermedades autoinmunes y sistémicas, la COVID-19 y la similitud fisiopatológica con enfermedades autoinmunes, principales condiciones y comorbilidades que están relacionadas para el desarrollo de la forma severa de la COVID-19; así como los nuevos retos de la plasmaféresis en los tratamientos específicos y el uso previo como alternativa terapéutica con los fármacos biotecnológicos cubanos en pacientes con COVID-19.

1.1. Fundamentos para el uso de la plasmaféresis terapéutica en la COVID-19

La enfermedad por COVID-19 es una neumonía causada por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2, con un curso clínico muy heterogéneo, desde presentaciones leves hasta pacientes con cuadros severos, que evolucionan al síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), disfunción orgánica múltiple y la muerte, como lo refirieron Wu *et al.*⁴¹

Los coronavirus pertenecen a una gran familia de virus llamados Coronaviridae. El SARS-CoV-2 es un virus ARN monocatenario de la familia de los betacoronavirus, causante de COVID-19. El virus recibió el nombre de SARS-CoV-2 por su homología genética con el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV), en una aproximación al 80 % responsable por una epidemia de gran escala en Asia en el 2003 y el 50 % con el coronavirus MERS-CoV causante del síndrome respiratorio del medio oriente.^{42,43}

Alvarado *et al.*⁴⁴ y Walls *et al.*⁴⁵ determinaron que el virus SARS-CoV-2 tiene un diámetro de aproximadamente 60-140 nm, que muestra una cápside de simetría helicoidal con una envoltura lipídica formada por tres proteínas ancladas en ella, denominadas E (envoltura), M (membrana) y S (spike, o espícula), la cual le da al virus (partícula infecciosa) la apariencia de una corona, y es la proteína que media la unión al receptor del hospedero, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y facilita su fusión con la membrana celular.

El efecto citopático directo resultante de la infección del SARS-CoV-2 es consecuencia de la replicación viral y la activación de la respuesta inmune innata que predomina en las primeras etapas de la enfermedad; así lo señalaron Shereen *et al.*⁴⁶

Alves *et al.*⁴⁷ concluyeron que la COVID-19 transita por tres estadios:

Estadio I (fase temprana): por la estabilidad clínica con síntomas leves (por ej. tos, fiebre, astenia, dolor de cabeza, mialgia).

Estadio II (fase pulmonar): activación de la respuesta inmune adaptativa, reducción de la viremia con empeoramiento de la afección respiratoria (disnea) asociada a linfopenia y elevación moderada de la proteína C reactiva (PCR) y transaminasas.

Estadio III (fase hiperinflamatoria): se caracteriza por insuficiencia multiorgánica fulminante y compromiso pulmonar, la hipoxemia severa que presentaron estos pacientes con saturación de oxígeno menor al 90 % y valores en gasometría arterial de O₂ inferiores a 70 mm Hg, disnea, aumento del trabajo respiratorio, marcada linfopenia, elevación de dímeros D, del LDH, elevación de proteína C

reactiva (PCR) y transaminasas, con aparición de shock séptico como resultado de una respuesta inmune no regulada que condiciona un síndrome de tormenta de citocinas como la describieron Zhou F *et al.*⁴⁸ y Zhou Y *et al.*⁴⁹ Estos autores concluyeron que las complicaciones son explicadas en su mayoría por la respuesta inflamatoria desregulada que desencadenó en daño de órganos importantes.

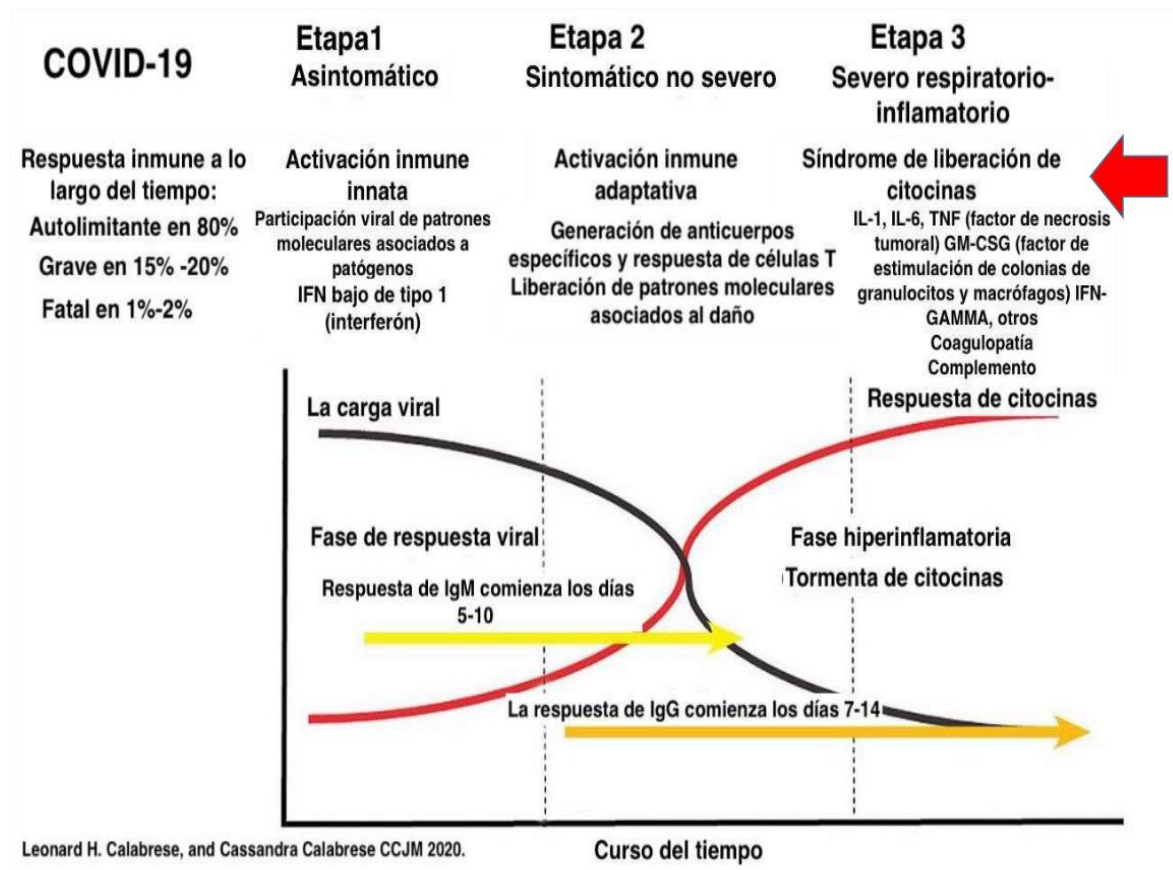


Fig. 1.1 Etapas de la enfermedad COVID-19

Fuente: Leonard H, Calabrese DO. Cleveland Clinic J of Medicine. Julio de 2020.87(7):389-393.DOI: <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.ccc008>

Levi *et al.*⁵⁰ y Ackermann *et al.*⁵¹ coincidieron en que la activación de factores procoagulantes y la oclusión de la microcirculación fueron asociadas con un mayor riesgo de mortalidad, con la presencia de coagulación intravascular diseminada (CID) o una microangiopatía trombótica. En relación a este tema, expusieron que la razón de la letalidad de la COVID-19 es una sepsis.

El autor concuerda en los estudios anteriores con las referencias sobre el daño directo del endotelio vascular y el predominio de la microangiopatía trombótica que presentan los pacientes graves por la COVID-19, al encontrar microtrombos visibles en el dispositivo extracorpóreo al efectuar el procedimiento de la plasmaféresis.

Tabibi *et al.*⁵² señalaron que la PT se utilizó en los pacientes con COVID-19 severa, al fundamentar en la teoría que el individuo no fallece por el agente viral directamente, sino por la tormenta de citoquinas, la inflamación, la disfunción endotelial y la coagulopatía.⁵³

De ahí que Stahl *et al.*⁵⁴ consideraron que la lógica detrás de la PT es la remoción de citocinas inflamatorias, estabilización de membranas y mejoramiento del estado de coagulación.

Gucyetmez *et al.*⁵⁵ encontraron en diversos estudios clínicos la utilidad de la PT como tratamiento contra la COVID-19 en pacientes severos que desarrollaron neumonía y alto riesgo de trombosis, se mejoraron del estado hemostático después del tratamiento.

En los estudios realizados por Ronco *et al.*⁵⁶ confirman como alternativa para la COVID-19 que una de las terapias aplicadas es la plasmaféresis, como técnica de purificación de la sangre que podría desempeñar un papel clave. De manera que, consideraron estrategias de inmunomodulación mediante la PT para la eliminación de mediadores inflamatorios en pacientes con una respuesta deficiente a los tratamientos.

En una revisión de varios estudios sobre la PT, Asgharpour *et al.*⁵⁷ y Broman *et al.*⁵⁸ destacaron su capacidad para eliminar moléculas: las interleucinas (IL), factor de necrosis tumoral alfa (TNF-), factor inhibidor de la migración (MIF), el antagonista del receptor de interleuquina-1 (IL1-ra), factores de crecimiento de fibroblastos (FGF21, FGF23), factores de complemento (C3a, C5a) y el inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1, endotoxinas y sobre todo, el virus SARCoV-2 con un diámetro de 60 a 140 nm, entre otras.

Por lo tanto, la plasmaféresis terapéutica recibió la autorización de uso de emergencia (AUE) por la Administración de alimentos y medicamentos, Food and drug administration (FDA) por sus siglas en inglés de los Estados Unidos, del Sistema de aféresis Spectra Optia1 con el cartucho de adsorción Depuro D2000, y el Dispositivo Seraph 100 Microbind Affinity Blood Filter1, como dispositivos de purificación de sangre extracorpórea para tratar a pacientes confirmados con COVID-19.

Se propuso como tratamiento a los pacientes adultos para reducir los niveles proinflamatorios de citocinas que tuvieran cualquiera de las siguientes condiciones: lesión pulmonar aguda temprana/SDRA, enfermedad grave y enfermedades potencialmente mortales: insuficiencia respiratoria, shock séptico, y disfunción o fallo de múltiples órganos.^{59,60}

1.1.1. Plasmaféresis terapéutica. Definición

En su definición, Yamada *et al.*⁶¹ denominan “plasmaféresis” al procedimiento terapéutico que tiene como principal fundamento hacer circular la sangre del paciente a través de un dispositivo extracorpóreo para separar el plasma de otros componentes, con el fin de eliminar aquellos elementos perjudiciales que intervienen en la respuesta inmunológica anómala que condicionan o perpetúan una enfermedad. En la comunidad científica se denomina con el término de “recambio plasmático terapéutico”, en el presente estudio resultó definido como plasmaféresis terapéutica.

Al mismo tiempo, Misanovic *et al.*⁶² señalaron que después de retirado el plasma se reemplaza con una solución cristaloide, coloidal (por ej. albúmina o plasma) de acuerdo con la decisión médica y la peculiaridad del paciente.

1.2. Bases farmacocinéticas para la prescripción de la plasmaféresis terapéutica en la COVID-19

El análisis de la farmacocinética en las plasmaféresis permite entender su prescripción por la remoción de los autoanticuerpos dañinos; como refirieron Jamilloux *et al.*⁶³ y Zhang *et al.*,⁶⁴ de acuerdo con sus criterios, al adelantarse a la

tormenta de citocinas por la activación del sistema inmune innato y adaptativo, y con la participación de linfocitos B y T citotóxicos que constituye la base fisiopatológica del síndrome de dificultad respiratoria, ocurre falla multiorgánica y finalmente la muerte por la COVID-19.

Channappanavar *et al.*⁶⁵ coincidieron en que este fenómeno inmunológico caracteriza numerosas enfermedades, dentro de las que se destacaron la infección por las otras especies de coronavirus, el SARS-CoV y el MERS-CoV.

Parham *et al.*⁶⁶ enfatizaron la eficacia de la plasmaféresis por su influencia en el grado de distribución de la sustancia entre el espacio extravascular e intravascular ya que las moléculas circulantes dañinas con mayor distribución intravascular son eliminados con mayor eficacia. Aproximadamente el 75 % de la IgM es intravascular, con una o dos sesiones de PT consiguen ser más eficaces y permiten la reducción de sus niveles plasmáticos.

En cambio, en el caso de la IgG, el 45 % es intravascular por lo que es necesario un mayor número de sesiones para evitar que a las 48 horas siguientes al procedimiento, los niveles retornen hasta un 40 % de los valores antes de la aplicación del proceder.^{11,67}

Parra-Salinas *et al.*⁶⁸ señalaron a través de estudios radioinmunológicos en las enfermedades autoinmunes que se vincularon a depósitos, fueron utilizados anticuerpos perceptibles y observaron que una cantidad marginal presente en los tejidos desaparecieron. Esto explica en alguna medida, el rebote de inmunoglobulinas a las 6-7 horas siguientes al tratamiento, lo que correspondería a la difusión de inmunoglobulinas desde los vasos linfáticos.

Ronco *et al.*⁶⁹, relacionaron que la asociación de la plasmaféresis con inmunosupresores en enfermedades autoinmunes es casi siempre obligatoria.

Otros estudios realizados por Zhang *et al.*⁷⁰ coincidieron en que si no se relacionara la plasmaféresis con tratamientos inmunosupresores, el efecto podría llegar a ser contraproducente porque la eliminación de inmunoglobulinas podría estimular su producción e incrementar sus niveles en algunas prescripciones; por

ej. en enfermedades neurológicas, la miastenia gravis, guillain barré, polineuropatía desmielinizante por IgG/IgA, entre otras.

Ellos⁷⁰ encontraron a favor de los criterios mencionados que Ortiz-Salas *et al.*⁷¹ proporcionaron, como evidencia de las investigaciones en la miastenia gravis, que la sustancia a retirar son anticuerpos IgG contra el receptor de la acetilcolina; indicaron asociar la PT con inmunosupresores e inmunoglobulinas intravenosas; y como resultado en el criterio de eficacia una mejoría clínica con disminución de los anticuerpos, progreso de la transmisión neuromuscular; recomendaron una sesión de PT durante 3 o 4 días.

Puede agregarse que la experiencia de Luo *et al.*⁷² en pacientes graves con fuerte reacción inflamatoria después de recibir el tratamiento con plasmaféresis permitió conocer que los niveles de proteína C reactiva (PCR) e IL-6 disminuyeron significativamente, mejoraron el tiempo de linfocitos y protrombina; sin embargo, en los pacientes tratados con el anticuerpo monoclonal tocilizumab, el tiempo de linfocitos y protrombina no mejoró; por lo que consideraron que se puede preferir la PT en el tratamiento de pacientes graves con la COVID-19.

Beraud *et al.*,⁷³ en una búsqueda sistemática de la literatura, identificaron 34 estudios sobre el uso de la PT en 267 pacientes hospitalizados con COVID-19. En estos estudios se realizaron de tres a cinco sesiones de PT y mostraron el efecto inmunomodulador de este tratamiento con una tendencia general a la disminución de los biomarcadores inmunoinflamatorios y mejoras en los resultados clínicos de los pacientes críticos con COVID-19. Los pacientes recibieron PT y terapias inmunorreguladoras complementarias.

Investigaciones realizadas por Ginikopoulou,⁷⁴ Knaup *et al.*,⁷⁵ Kamran *et al.*⁷⁶ encontraron beneficio en la realización del procedimiento de la PT a pacientes como característica del tratamiento desde una forma intensa, a 1,5 y más sesiones, con una frecuencia diaria hasta su recuperación; así como en días alternos o cada dos días, asociada a otras terapias: inmunorregulación complementaria como los bloqueadores de IL-6 e inhibidores del receptor de IL-1.

Hassaniazad *et al.*⁷⁷ propusieron la PT si el paciente se encontrara en tormenta de citocinas, por lo que realizaron tres sesiones con intervalo de 24 a 36 horas basadas en la evaluación diaria de los 22 pacientes críticos en UCI. En los resultados de los niveles séricos de citocinas IL-1 e IL-6 tuvieron una reducción significativa después de la plasmaféresis, así que mejoraron los parámetros clínicos y de laboratorio. Los autores plantearon que este proceder se puede evaluar en los protocolos de tratamiento estándar contra COVID-19.

Ponti *et al.*⁷⁸ observaron en los resultados de laboratorio de los pacientes con COVID-19 la descompensación de marcadores inflamatorios como el lactato deshidrogenasa (LDH) y la ferritina sérica. Por su parte, Terpos *et al.*⁷⁹ constataron alteraciones de hipercoagulabilidad, con dímero D cuantitativo mayor de 1,5 µg/ml.

Chen *et al.*⁸⁰ encontraron significativamente más altos los resultados en las enzimas hepáticas (TGP, TGO) y en la proteína C reactiva; mientras Xia *et al.*⁸¹ y Vafadar *et al.*⁸² demostraron, entre los resultados de los marcadores hematológicos, que el índice neutrófilos/linfocitos ≥ 3 (NLR) constituyó un factor predictor de evolución a la forma severa; conjuntamente observaron en sus estudios linfopenia y neutrofilia.

Otras revisiones de artículos evidenciaron que el síndrome de liberación de citoquinas (SLC) en el estado grave de los pacientes con COVID-19 presenta similitud con el SLC de la linfocitosis hemofagocítica secundarias (sHLH); sin embargo, no puede afirmarse que sea la misma entidad. Se basaron en los criterios diagnósticos del protocolo sHLH, las características clínicas y de laboratorios del SLC-COVID-19 desde el punto de vista hematológico como linfopenia, neutrofilia, disminución de linfocitos T CD3+, así que de los linfocitos CD3+ /CD4+, CD3+ /CD8+ y células NK en relación con el agotamiento de estas subpoblaciones por el proceso inflamatorio persistente, aparte de las concentraciones altas de dímero D y la hiperferritinemia, entre otros.⁸³

Concluyeron que el estudio de las variables clínicas y de laboratorio descritas en estas revisiones podrían ser de ayuda en la identificación temprana de casos que se puedan beneficiar de terapias inmunomoduladoras como el uso de

corticoesteroides, antagonistas del receptor de IL-6, inmunoglobulina humana intravenosa y la plasmaféresis terapéutica.⁸³

1.3 Consideraciones técnicas de la plasmaféresis terapéutica

Inicialmente, Villa *et al.*⁸⁴ señalaron que la plasmaféresis es una técnica compleja que debe llevarse a cabo por personal con experiencia y especializado, para optimizar la duración y la frecuencia del tratamiento, decidir la técnica más adecuada, determinar la reposición plasmática y minimizar los riesgos. Por eso, no es objetivo de esta investigación aportar información detallada de uso práctico sobre aspectos técnicos, sino solamente destacar los conceptos más importantes que puedan ayudar a entender el funcionamiento general y los eventos adversos derivados del procedimiento.

1.3.1 Equipo y tipos de plasmaféresis

Los equipos que se utilizan para el procedimiento de la PT han variado de acuerdo con el desarrollo científico-técnico y el establecimiento de marcas comerciales por los fabricantes. Los separadores automatizados de células pueden ser por filtración o centrifugación; estos últimos se especializan en: de flujo continuo o discontinuo / intermitente. La sangre del paciente ingresa a la máquina, se centrifuga, separa, y luego es retornado el remanente a través de ciclos por el método discontinuo. La técnica de centrifugación es la mejor opción para pacientes hemodinámicamente inestables.⁸⁵

Sánchez *et al.*^{86,87} expusieron que la centrifugación es el tipo de técnica que facilita la recolección de múltiples componentes sanguíneos a la vez, permite la separación de los componentes deseados según la densidad, el tamaño y el peso molecular al reducir de esta manera la pérdida no deseada de otros componentes del plasma; la diferencia en la densidad relativa de las moléculas permite su separación. Las partículas que poseen densidades similares sedimentarán juntas, como las plaquetas y leucocitos.

En otros estudios señalaron que la masa molecular de un anticuerpo monoclonal es alrededor de 150 a 170 kilodaltones (KDa) y esta puede variar su tamaño en

dependencia de la secuencia de aminoácidos y de las modificaciones postraduccionales como la glicosilación, alrededor de 10 a 15 nm. La centrifugación es la técnica más antigua y el tiempo de procedimiento es menor (Fig. 1.2). Para evitar la coagulación del circuito extracorpóreo se utilizan anticoagulantes, por ej. el citrato sódico con dextrosa (ACD-A).^{88,89}

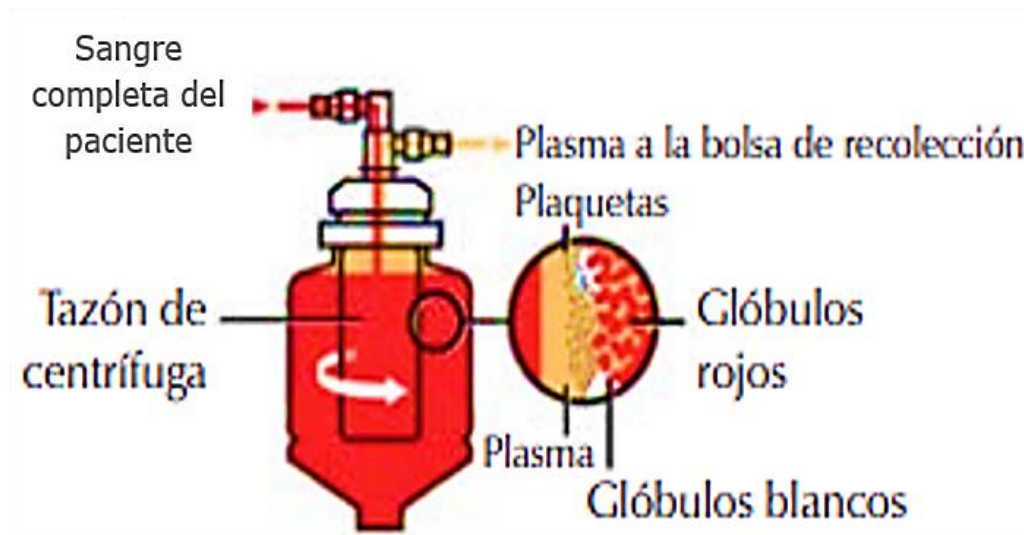


Fig. 1.2 Representación de la sangre del paciente con COVID-19 en el dispositivo de plasmaféresis

Fuente: Argente RS. Rev Mex Med Transfus. 2022.14(S1). URL:

<https://www.medigraphic.com/pdfs/transfusional/mt-2022/mts221j.pdf>

En relación con este tema, Swol *et al.*⁹⁰ argumentaron que los avances tecnológicos en los equipos de aféresis automatizados han hecho que estos procedimientos sean cada vez más seguros, rápidos y efectivos al emplear técnicas de filtración y centrifugación.

Ankawi *et al.*⁹¹ y Restrepo *et al.*³ plantearon que el sistema de filtración transmembrana se basa en la utilización de un sistema de filtros de fibra hueca similares a los utilizados en hemodiálisis; pero, en contraposición, esta técnica tiene como inconveniente que, a diferencia de las máquinas de centrifugación, se requiere mayor flujo de sangre (100 a 150 ml/minuto) y depende de las marcas fabricantes en cuanto al tamaño de la fibra hueca y del tipo de filtros para que permita el paso de proteínas y sustancias unidas a ellas de alto peso molecular. También, plantearon que será necesario un acceso venoso central y otras

condiciones de requisitos especiales de equipos, según las características del modelo fabricado para este tipo de técnica.⁹²

1.3.2 Efectos adversos

La PT constituye una técnica relativamente segura y los efectos adversos mayormente pueden ser prevenidos con un adecuado monitoreo, lo cual hace menos probable la morbilidad y la mortalidad respectiva al procedimiento, así lo referenciaron Ipe *et al.*⁹³ Sin embargo, Stahl *et al.*⁹⁴ describieron los relacionados con el líquido de reposición; según la enfermedad a tratar y el estado del paciente consideraron seleccionar la sustancia más adecuada a reponer con derivados de soluciones artificiales (albúmina, coloides, cristaloideos) y en algunos casos, plasma fresco congelado, los que deben aportar los componentes necesarios para mantener las funciones fisiológicas normales.

Kaplan *et al.*⁹⁵ señalaron la hipotermia, y, sobre todo, las reacciones alérgicas en los casos que se repongan las pérdidas con plasma fresco por la lesión pulmonar aguda producida por la transfusión, reconocida como TRALI.

Khamis *et al.*⁹⁶ describieron la toxicidad por el anticoagulante que se debe al citrato de sodio al actuar como quelante del calcio; afirmaron que el personal debe estar preparado para tratar estos eventos.

Por otra parte, Antonic *et al.*⁹⁷ señalaron que el volumen infundido de citrato en un procedimiento de PT, proporciona una anticoagulación excelente sin alteraciones metabólicas significativas u otros efectos secundarios, lo que confirma su seguridad como anticoagulante durante el proceder; sin embargo, se reportan en pacientes que reciben la PT la sensación de entumecimiento y parestesias; ellos sugieren que estén relacionados con hipocalcemia debida al uso de soluciones de citrato como anticoagulante en procedimientos realizados por método automatizado.⁹⁸

La autora refiere al respecto que el personal del Banco de Sangre posee experiencia en la asociación del uso de la PT en pacientes críticos con enfermedades inmunológicas en la unidad de terapia intensiva del Hospital

Universitario Clínico Quirúrgico “Arnaldo Milián Castro” en Villa Clara, sin reportarse efectos adversos.

1.3.3 Mecanismo de acción y beneficios

Acerca del procedimiento, David *et al.*⁹⁹ consideran que se requiere un estimado del volumen de plasma para remover, y recomendaron que en cada sesión de plasmaféresis no se practiquen remociones superiores a dos volúmenes plasmáticos (VP) (1 Volumen de plasma a tratar (VPT) equivale a remover 40 % y 1,2 VPT a 22 %); la prescripción de la plasmaféresis se basa, por tanto, en las características de la macromolécula por remover y su tasa de reacumulación para llegar a una prescripción apropiada del referido tratamiento.

Con este propósito, la sociedad americana de las aféresis refiere que para las ejecuciones del procedimiento de aféresis se debe tener claro el concepto de volumen total de sangre circulante de un individuo, que es aproximadamente el 8 % del peso corporal y varía según el sexo y la edad; otro concepto importante es el volumen plasmático: aproximadamente el 55 % del volumen sanguíneo total; el 45 % restante corresponde a los elementos formes; este parámetro servirá para determinar la cantidad apropiada de plasma a procesar.¹⁰⁰

De manera similar, Kaplan¹⁰¹ señala que el VPT en cada sesión es un dato de gran importancia y depende principalmente del hematocrito del paciente; usualmente se procesan entre 1 y 1,5 volemias en cada procedimiento. El volumen de plasma circulante (VPC) será de 40 a 45 ml x kg de peso en cada sesión, y por tanto, el VPT será aproximadamente igual. Es un método útil y muy utilizado; por ej. en un paciente de 70 kg de peso con un hematocrito normal (Hto) 45 %, el volumen de plasma (VP) sería: 70 x 40 = 2,800 ml.

Del mismo modo, exhortó un método simplificado para predecir el volumen estimado de plasma (VEP) como la ecuación 1:

$$\text{VEP (litros)} = [0,07 * \text{peso(kg)}] * (1 - \text{Hto}) \quad (\text{Ec. 1})$$

Nota: el hematocrito del paciente se expresa: Hto (%)/100.

Para que la técnica de plasmáfesis sea eficaz, la molécula a eliminar debe cumplir determinados requisitos: primero, poseer una masa molecular suficientemente grande (> 15 kilodalton) como para no poder ser eliminado por otras técnicas de purificación menos costosas, como la hemodiálisis.

Esto sería aplicable a todas las proteínas de alto peso molecular (inmunoglobulinas) o cualquier sustancia de bajo peso, pero con elevado grado de unión a dichas proteínas; segundo, tener una vida media larga, de modo que la eliminación mediante plasmáfesis sea mucho más rápida de lo que sería por vías de aclaramiento endógeno de forma fisiológica; tercero, ser suficientemente perjudicial como el virus SARCoV-2 para justificar su tratamiento.⁶

Bajo todas estas premisas, se aplicaría el uso de la plasmáfesis, por ej. para la eliminación de inmunoglobulinas G (IgG), ya que con un peso molecular de 150 kilodalton no podrían ser eliminadas mediante hemodiálisis, y con una vida media de 21 días, la concentración plasmática se reduciría un 50 % solo con tratamiento inmunosupresor: un plazo que resulta inaceptable en determinadas enfermedades graves como la hemorragia pulmonar provocada por anticuerpos antimembrana basal en el síndrome de Good-pasture, y también se podría valorar en la COVID-19 severa.¹⁰²

Honore *et al.*¹⁰³ definieron en la PT un punto de corte de 1000 000 Da (daltones), y, por tanto, mediadores inflamatorios importantes con un peso molecular como la PCR con 120 000 Da, ferritina (444 000 Da), LDH (140 000 Da), dímero D (80 000 Da), IL-6 (21 000 Da) y las inmunoglobulinas pueden eliminarse; por lo que parece ser una opción de tratamiento más adecuada para un fenómeno complejo como SLC que involucra varios factores inflamatorios.

El efecto terapéutico beneficioso de la plasmáfesis se fundamenta mediante tres mecanismos, como lo señalaron Di Scala *et al.*¹⁰⁴

a) Depleción rápida de factores específicos asociados a la enfermedad: incluyen autoanticuerpos patogénicos tipo inmunoglobulina G y M, complejos inmunes circulantes, crioglobulinas, cadenas ligeras de inmunoglobulinas y lipoproteínas con alto contenido de colesterol. Lo principal es remover estas sustancias y

permitir la reversión del proceso patológico o disminuir sus manifestaciones clínicas.

b) Sustitución de factores deficitarios del plasma: se remueve el plasma y se reemplaza con plasma normal. Su propósito es administrar elementos deficitarios del plasma en los pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica donde el ADAMTS 13 (enzima plasmática), es deficitario (responsable de la excesiva agregación plaquetaria).

c) Modulación de la respuesta inmune: al descargar al sistema retículo endotelial y mejorar la depuración endógena de anticuerpos o complejos inmunes. Otros efectos sobre el sistema inmune es la remoción de mediadores inflamatorios (citoquinas, complemento), cambio en las relaciones antígeno-anticuerpo; como resultado, formas más solubles de complejos inmunes y la estimulación de clones de linfocitos para mejorar la terapia citotóxica.

Al respecto considera la autora, por estudios anteriores de la literatura científica, que el procedimiento de la plasmaféresis constituye un beneficio como un tratamiento de rescate contra la enfermedad grave de la COVID-19, porque reduce la carga viral y las citocinas inflamatorias exacerbadas, entre otros.

1.4 Plasmaféresis terapéutica: evidencia clínica aplicada a otras enfermedades autoinmunes y sistémicas con perspectivas en la COVID-19

La PT juega un papel cada vez más importante en el tratamiento de las enfermedades con respuesta inmune; se considera para muchos de estos casos la primera y segunda línea de tratamiento, ya sea sola o en alternativa de combinación junto a otras estrategias. Es una terapia no del todo novedosa, con éxito en el tratamiento de infecciones graves, así fue en el caso de la influenza A H1N1 en 2009, fue descrita en la sepsis y la falla multiorgánica. La Sociedad Americana para las aféresis designa por categorías y recomendación el grupo de enfermedades donde se puede aplicar según la eficacia del tratamiento.^{8,105}

1.4.1 Síndrome de Guillain-Barré

Como señalan Guevara-Silva *et al.*,¹⁰⁶ en el síndrome de Guillain-Barré, la PT se considera primera línea de tratamiento por categoría I y recomendación Grade I A por las guías ASFA 2019.

En estudios realizados por Chevret *et al.*,¹⁰⁷ encontraron que la enfermedad en condiciones de crisis moderada a severa fue necesaria la ventilación mecánica aproximadamente en el 25 % de los pacientes, un 75 % desarrollaron déficits neurológicos a largo plazo y con los tratamientos la mortalidad se valoró en 5 %; hallaron que es más eficaz el tratamiento con PT si se inicia dentro de los 7 días al comienzo de la enfermedad; reportaron varias pautas de tratamiento, por ej. en un grupo de pacientes con PT en 49 días, otro grupo con IgIV a los 51 días; y por último, en un grupo combinado con PT/IgIV, a los 40 días, resultó que la recuperación para poder caminar fue en un promedio de 4 semanas.

En los estudios realizados por Vallejo-Serna *et al.*¹⁰⁸ explicaron que se trata de una enfermedad autoinmune por la presencia de anticuerpos específicos contra la mielina periférica del nervio y observaron enfermedades infecciosas precedentes, tales como dengue y COVID-19.

Oji *et al.*¹⁰⁹ expresaron en estudios de control con PT que este procedimiento puede acelerar la recuperación motora al disminuir el tiempo en la ventilación mecánica; lo describieron en un estudio cooperativo francés, donde la mediana de destete de la ventilación mecánica fue de 18 días con PT y de 31 días para el grupo control.

Por otra parte, Maheshwari *et al.*,¹¹⁰ en un estudio en Estados Unidos, comprobaron que el tiempo promedio para caminar fue de 53 días al recibir el tratamiento con la PT, y de 85 días en comparación con el grupo control.

A criterio de la autora, con una experiencia de quince años en el servicio de la UCI en el Hospital Universitario Clínico Quirúrgico “Arnaldo Milián Castro”, los pacientes con PT tuvieron resolución de las crisis con la recuperación motora y

una disminución del tiempo en ventilación mecánica similares a las investigaciones anteriores; pero siempre la PT combinada a IgIV.

1.4.2 Miastenia gravis

Es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por debilidad y fatiga, en que el anticuerpo causal generalmente está dirigido contra el receptor de acetilcolina (antiACh R) en la superficie de la placa motora terminal postsináptica: Como expresan Hofstadt *et al.*¹¹¹ la crisis miasténica se caracteriza por insuficiencia respiratoria aguda que requiere intubación y señalan que se asocia con la COVID-19.

Según estudios por Anand *et al.*,¹¹² en las pautas modernas de tratamiento, la mortalidad por MG disminuyó de 30 % a menos del 5 %, y la PT se utiliza principalmente para remover los autoanticuerpos circulantes, especialmente en la crisis miasténica, como adyuvante de otros tratamientos para mantener un estado clínico óptimo.

Gummi *et al.*¹¹³ opinan que la PT puede ser más eficaz si se inicia más temprano durante la hospitalización; en sus estudios de control aleatorio comparativos de efectividad, probaron la IgIV con la PT donde se incluyeron 12 pacientes con enfermedad de moderada a grave, y encontraron que era mejor aplicarla en la primera semana con una recuperación equivalente a cuatro semanas.

Tal como se afirma, la autora coincide con los resultados beneficiosos de la PT en cuanto a la enfermedad MG por su experiencia y evidencia de casos en el servicio de la UCI donde estos pacientes tuvieron una respuesta muy satisfactoria con cuatro y cinco sesiones de PT en 21 días, combinado con el tratamiento farmacológico.

1.4.3 Artritis reumatoide

En relación con la artritis reumatoide (AR) Martínez *et al.*¹¹⁴ convienen en que se trata de una enfermedad autoinmune de etiología desconocida; los mediadores de la lesión articular actuarían como anticuerpos anti-IgG, la presencia de complejos inmunes compuestos por IgG, anticuerpos anti-IgG y la de anticuerpos

antinucleares provocan la liberación de gran cantidad de citocinas y otros mediadores proinflamatorios responsables del dolor y la inflamación de la articulación. En las guías de las ASFA en el 2010 se consideró la PT como categoría II con indicación de segunda línea.

Rodríguez *et al.*¹¹⁵ señalaron que los objetivos del tratamiento de la AR son enlentecer la progresión de la enfermedad y aliviar los síntomas. El manejo terapéutico incluye el grupo de fármacos biológicos como los agentes anti-TNF (infliximab, etanercept y adalimumab), anti-IL1 (anakinra), anti-CD20 (rituximab), y en Cuba se tiene experiencia con uno de sus productos: el Itolizumab.

Desde una perspectiva más general, Pons-Estel *et al.*¹¹⁶ señalaron, en diferentes publicaciones, el beneficio de la PT en el descenso del título de inmunocomplejos circulantes para controlar otras complicaciones graves que acompañan a la AR, tales como la hiperviscosidad y la neuropatía periférica. Agregaron a lo anterior en el caso de la AR refractaria, la pauta terapéutica de la plasmaféresis propuesta fue por seis sesiones: las dos primeras en días consecutivos seguidas por cuatro sesiones en días alternos.

1.4.4 Sepsis con falla multiorgánica

Respecto a la sepsis con falla multiorgánica, Shankar-Hari *et al.*¹¹⁷ plantearon que es una respuesta inflamatoria sistémica a la infección, en la cual múltiples mediadores tóxicos causan lesión tisular, síndrome de disfunción multiorgánica (MODS) a menudo con CID e inmunosupresión relativa.

Según Adeli *et al.*¹¹⁸ explicaron que, en más de 10 estudios no aleatorios de PT con sepsis, las tasas de supervivencia fueron del 60-87 % en comparación con los controles previstos o históricos en tasas de supervivencia entre 20-40 %; lo que beneficiaría esta terapia en casos de pacientes con COVID-19.

En otros estudios por Fortenberry *et al.*¹¹⁹ 10 niños con trombocitopenia y falla multiorgánica, todos con sepsis y cultivos positivos, fueron asignados al tratamiento estándar o PT; definieron el ADAMTS13 bajo, si la actividad era menor que el 57 %. Los infantes mostraron una disminución significativa en las

puntuaciones de gravedad de órgano (PELOD, PEMOD, OFI, $P < 0.001$) y una sobrevida a los 28 días (1 de 5 sobrevivieron en el grupo control, 5 de 5 sobrevivieron en el grupo de tratamiento con PT, $P < 0.05$); el grupo con PT recibió un promedio de 12 días de sesiones.

Del mismo modo, Evans *et al.*¹²⁰ refirieron en el tratamiento de esta entidad el uso de la PT. Las sesiones se realizaron para tratar 1 a 1,5 volúmenes de sangre diariamente durante cuatro días; asociaron con los agentes antimicrobianos el apoyo hemodinámico con volumen, vasopresores y soporte ventilatorio para evitar complicaciones. Algunos tratamientos innovadores adicionales en sepsis y MODS utilizan los corticosteroides, y anticuerpos monoclonales anti-TNF entre otros; se observó que disminuyeron la mortalidad y la permanencia en la UCI.

Bosnak *et al.*¹²¹ constataron en varias series de casos que el tratamiento temprano con PT es más beneficioso; en un estudio de cohortes multicéntrico de 23 niños con hiperferritinemia y sHLH/sepsis/MODS secundarios recibieron tratamiento con PT y metilprednisolona o IgIV (enfoque menos inmunosupresor) y otro con PT y dexametasona y/o ciclosporina y/o etopósido (enfoque más inmunosupresor). Ellos encontraron mejoría en la sobrevida (100 % frente al 50 %, $P = 0,002$) con el enfoque menos inmunosupresor.

1.4.5 Lupus eritematoso sistémico

El lupus eritematoso sistémico (LES) es un trastorno inflamatorio crónico donde los autoanticuerpos circulantes, complejos inmunes y depósitos de complemento llevan a lesiones celulares y tisulares; así lo refirieron Huang *et al.*¹²² coincidieron con otros estudios en que la enfermedad puede afectar cualquier órgano y el compromiso renal por la nefritis lúpica se asocia con una alta mortalidad. Es una enfermedad crónica incurable, recidivante y remitente. A 28 pacientes con intensificación de la enfermedad se les trató con PT y tuvieron una resolución más rápida de los síntomas, disminución de las dosis de fármacos citotóxicos y mejorías clínicas en el 50 % de ellos.⁷⁰

En el hospital universitario de Ankara, Turquía, Soyuöz *et al.*¹²³ describieron reportes en 20 pacientes con LES y severas complicaciones en ocho con nefritis

lúpica, cuatro presentaron sangrado relacionado con trombocitopenia, uno con púrpura trombocitopénica trombótica, dos con insuficiencia renal, dos con hemorragia alveolar, uno con fibrosis pulmonar, uno con psicosis y uno con neuromielitis óptica; los estudiosos concluyeron que la PT podría ser útil como terapia concurrente en casos severos mientras se espera que la terapia inmunosupresora surta efecto.

1.4.6 Psoriasis

Se afirma que la psoriasis es un trastorno crónico de la piel con una alta predisposición genética según Tominaga *et al.*¹²⁴ Ellos consideran que en la psoriasis, las células T secretan interferón- γ e interleucina-17 con desequilibrio más afectado por una disminución de los niveles de IL-10. La elección del tratamiento generalmente se determina por la gravedad de la enfermedad y las comorbilidades. Los procedimientos de plasmaféresis evolucionan a medida que se adquiere una mejor comprensión de la fisiopatología.

En un entendimiento mejor de la fisiopatología de la psoriasis sugirieron que los procedimientos de aféresis se podrían usar en su tratamiento. En el hospital Hyogo en Nishinomiya, Japón, como señalaron estos autores en un estudio controlado de 52 pacientes en el tratamiento con cuatro sesiones de aféresis en dos fases, mostraron una mejoría estadísticamente significativa.

Kanekura *et al.*¹²⁵ mencionan que en 15 pacientes recibieron cinco tratamientos de PT (una sesión por semana durante un mes) y tratamiento estándar, la tasa de respuesta fue del 85,7 % de confirmación de la mejoría de los síntomas clínicos. La remoción selectiva de los leucocitos mediante la plasmaféresis absorbente de granulocitos y monocitos (por ej. la columna de granulocitos/monocitos) ofrece una justificación fisiopatológica razonable, especialmente en el contexto de la psoriasis pustulosa diseminada.

1.4.7 Encefalitis autoinmune; estatus epiléptico refractario de inicio reciente

Kang *et al.*¹²⁶ señalaron que el estado epiléptico refractario de nueva aparición NORSE, por sus siglas en inglés, es un síndrome de convulsiones prolongadas que generalmente se desarrolla en individuos jóvenes y sanos sin antecedentes de epilepsia o causa inicial; los pacientes desarrollan un estado epiléptico refractario. A menudo se presume que la etiología de NORSE se debe a una encefalitis viral, entre los causantes están los virus Epstein-Barr, varicela-zóster o citomegalovirus.

A pesar de las extensas investigaciones, las causas autoinmunes por anticuerpos o paraneoplásicas de encefalitis con estado epiléptico refractario constituyen la mayoría de los casos con una etiología establecida. Estos autores describieron que la encefalitis infecciosa es producida por diferentes microorganismos, como *treponema pallidum*, *toxoplasma gondii*, *mycoplasma pneumoniae*, y otras causas muy poco comunes, como la enfermedad de Creutzfeldt Jakob. Sin embargo, en un 50 % de los casos nunca se llega a encontrar la causa etiológica del estado epiléptico, lo que pudiera ser idiopática, y se conoce como NORSE criptogénico. Igual plantean que no es posible identificar una causa mediante pruebas diagnósticas realizadas durante las primeras 72 horas.

Tal como, Martínez *et al.*¹²⁷ refieren que se desconoce la incidencia exacta de la encefalitis autoinmune; sin embargo, en la última década han aumentado notoriamente los reportes de casos de esta enfermedad; resaltaron la importancia de su reconocimiento y oportuno tratamiento, dada la poca información en el contexto regional de Suramérica.

Sculier *et al.*¹²⁸ señalaron que para el tratamiento de la encefalitis autoinmune se usan terapias inmunosupresoras a través de diferentes fármacos o técnicas como los glucocorticoides, inmunoglobulinas intravenosas, ciclofosfamida, rituximab y la PT con un plan terapéutico de tres a cinco veces, en días alternos. Según refirieron estos autores, el 60 % de los pacientes con NORSE no responden a la inmunoterapia clásica; por este motivo uno de los tratamientos que cuenta con

más evidencia es el Tocilizumab -antagonista de los receptores de Interleucina-6 (IL-6)- que ha demostrado eficacia en el tratamiento de varias enfermedades autoinmunes.

Al respecto, en estudios realizados, Steardo *et al.*¹²⁹ consideran que la infección por SARS-CoV-2 puede asociarse con manifestaciones neurológicas agudas. Existe poca información sobre las posibles secuelas neurológicas de la infección; por otro lado, la fisiopatología del NORSE se establece por un mecanismo neuroinflamatorio, y como parte de su tratamiento utilizan diferentes inmunoterapias.

La autora coincide en que se desconoce la frecuencia de esta enfermedad y lo relativo con la infección por SARS-CoV-2; pero sí se han reportados casos en la literatura de pacientes prescritos NORSE que lo asocian con la COVID-19.

Se debe agregar el hallazgo, entre las comorbilidades relacionadas en la presente investigación, de un caso novedoso en el contexto villaclareño de una paciente joven que presentó un estado epiléptico refractario de inicio reciente, posible NORSE sin epilepsia activa o enfermedad neurológica previa, en la que se pudo identificar el contacto con un caso positivo de COVID-19. Consecuente a los mediadores inflamatorios patógenos en el plasma que contribuyeron al proceso de la enfermedad, se propuso la pauta terapéutica con la plasmaféresis y el tratamiento con Itolizumab para apoyar la terapia de esta entidad.^{16,130}

1.5 COVID-19 y la similitud fisiopatológica con enfermedades autoinmunes

La COVID-19 comparte similitudes con las enfermedades autoinmunes en sus respuestas inmunes, mecanismos fisiopatológicos y manifestaciones clínicas (respiratorias, cardiovasculares, renales, del sistema nervioso, hematológicas, dermatológicas) de forma que potentes reacciones inmunes participan en sus patogénesis. Tanto la COVID-19 como las enfermedades autoinmunes se caracterizan por una respuesta inflamatoria excesiva, liberación de citocinas y daño tisular. Se ha observado que la COVID-19 puede desencadenar o exacerbar

enfermedades autoinmunes. Esto sugiere que puede haber un vínculo entre estas dos condiciones; así lo afirmaron en sus estudios Talotta *et al.*¹³¹

A pesar de ser un virus nuevo, el SARS-CoV-2 se relaciona con una larga lista de afecciones autoinmunes, incluso el síndrome de Guillain-Barré,¹³² la anemia hemolítica autoinmune,¹³³ la púrpura trombocitopénica inmune,¹³⁴ el LES,¹³⁵ y la AR constan estudios realizados por Baimukhamedov *et al.*¹³⁶

Según, Cheung *et al.*¹³⁷ realizaron un estudio en el Centro Médico “Irving” de la Universidad de Columbia y en el Hospital Pediátrico Presbiteriano “Morgan Stanley”, de Nueva York en pacientes hospitalizados que tenían 21 o menos años; con infección por el coronavirus SARCoV-2, quienes presentaron un síndrome proinflamatorio con características de la enfermedad de Kawasaki (EK) o el síndrome de shock tóxico (SST). Estos autores precisaron que los pacientes desarrollaron un fenómeno autoinmune adicional en asociación con COVID-19, que posteriormente, por estudios similares se nombró por la OMS como Síndrome Inflamatorio Multisistémico (MIS) semejante a la enfermedad de Kawasaki.

Como afirman González *et al.*¹³⁸ las enfermedades autoinmunes se caracterizan por ser crónicas, por la persistencia de autoanticuerpos que son difíciles de eliminar lo que crea un daño continuo y progresivo. La producción de anticuerpos y células T efectoras son autorreactivas; la respuesta de las células B en humanos requieren células T helper y la producción de autoanticuerpos implica un desorden del control inmunorregulatorio de las células T.

De manera que Angileri *et al.*¹³⁹ analizaron que los autoanticuerpos característicos de las enfermedades autoinmunes pueden estar presentes en la COVID-19; por ej. anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anti-antígenos extraíbles del núcleo (Anti-ENA), anticuerpos contra citoplasma de neutrófilo (ANCA), anticuerpos antifosfolípidos (aPL), anticoagulante lúpico (AL), anticardiolipina (aCL), Anti beta 2 glicoproteína (aβ2GP1), crioaglutininas o test de Coombs.

Por su parte, Sacchi *et al.*²⁸ describieron una similitud entre las proteínas del SARS-CoV-2 como ORF7b, ORF1ab y fosfoproteína del núcleo cápside con las

proteínas humanas: OR7D4, PARP9 y SLC12A6, respectivamente, esto podría explicar la anosmia, leucopenia y daño multiorgánico presentes en la COVID-19.

Teixeira *et al.*¹⁴⁰ consideran la relación con el estado de hipercoagulabilidad que se asocia al efecto citopático del virus SARCoV-2 en el endotelio, como la respuesta inflamatoria que ocurre en los síndromes antifosfolipídicos.

Así mismo Vargas *et al.*¹⁴¹ refieren que el estado de hipercoagulabilidad puede traducirse en microtrombosis con oclusión de pequeños vasos del lecho vascular pulmonar que contribuyen al empeoramiento de la hipoxia por alteración de la relación ventilación/perfusión, y luego asociarse con manifestaciones de coagulación intravascular diseminada con repercusión significativa sistémica en la COVID-19, y verse en la hemorragia alveolar difusa y en el LES activo complicado.

Por esta razón, Lu *et al.*¹⁴² destacan que, en el contexto de coexistencia de una infección y enfermedad autoinmune, la indicación es la suspensión temporal del tratamiento inmunomodulador; contra la infección por COVID-19 sería diferente y estos fármacos inmunomoduladores (a dosis convenientes) podrían ser claves en el tratamiento y recuperación de los pacientes.

Como prueba de ello, Ehrenfeld *et al.*¹⁴³ proponen que no se puede afirmar que los pacientes con enfermedades autoinmunes presenten “menor riesgo” de desarrollar la forma severa de la COVID-19; sin embargo, está claro que en los diferentes estudios epidemiológicos no se describe que esta condición sea un factor de riesgo independiente para el desarrollo del cuadro severo o de mortalidad por COVID-19.

Sanyaolu *et al.*¹⁴⁴ encontraron 11 estudios de pacientes con enfermedades autoinmunes e infección por SARS-CoV-2. Dentro de las patologías más frecuentes mencionan la AR (211 pacientes), LES (96 pacientes) y la artritis psoriásica (70 pacientes).

Ante el brote de la pandemia en Cuba en 2021, Rodríguez *et al.*¹⁴⁵ refirieron muchas inquietudes entre los pacientes y familiares, en particular los que padecían alguna enfermedad inmunológica y su tratamiento inmunomodulador; ellos plantearon la posibilidad de que por las condiciones de inmunosupresión

farmacológica se vieran más afectados e inclusive pudieran desarrollar la forma severa de la COVID-19.

A criterio de la autora, en el grupo estudio de esta investigación se describieron 11 pacientes con enfermedad autoinmune y predominio de la AR, sin embargo, son escasos los reportes en Cuba que demostrarían este hecho.

1.6 Principales condiciones y comorbilidades que están relacionadas para el desarrollo de la forma severa de la COVID-19

Un número importante de enfermedades o condiciones preexistentes se consideraron comorbilidades de la enfermedad COVID-19, porque compartieron aspectos fisiopatológicos similares con el cuadro clínico desarrollado por el virus.

Reportaron estudios de Ahmad *et al.*¹⁴⁶ que la edad, -mayores de 60 años-, la hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus, obesidad, enfermedades autoinmunes, renales crónicas, enfermedades oncológicas, y otras en las que el sistema inmune intervenga en su patogenia, son algunas de las principales condiciones y comorbilidades que se relacionan con el desarrollo del cuadro severo de la COVID-19.

En algunas investigaciones en China, Phelan *et al.*¹⁴⁷ reseñaron que, en Wuhan, en los primeros momentos de la pandemia, como promedio los pacientes fueron de mediana edad (56 años) y la mayoría eran hombres (62 %). En comparación con los sobrevivientes, los que murieron tenían más probabilidades de ser mayores (edad promedio de 69 años frente a 52 años), a medida que la COVID-19 progresa en el tiempo, la edad se condiciona a mayor riesgo; en otros estudios las comorbilidades más frecuentes fueron: la HTA, diabetes mellitus, enfermedad coronaria, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad renal y carcinoma; en cuanto al estado de severidad de la enfermedad (severo y crítico), se analizó alto puntaje SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), entre otros resultados.

Sobre la edad, Chen *et al.*¹⁴⁸ declararon que la inmunidad es una piedra angular en la interacción hospedero-huésped. Esta se afecta por diversos factores al

convertir en vulnerable a todo aquel que tiene antecedente de contacto con el agente infeccioso, en la inmuno-senescencia aumenta la respuesta proinflamatoria de Th-17. Otra hipótesis que plantearon fue la vulnerabilidad en los adultos mayores por la disminución fisiológica de volúmenes y capacidades ventilatorias; desde que inició la enfermedad, en comparación con los sobrevivientes, los pacientes que murieron eran mayores (edad promedio de 69 años).

En algunos estudios sobre comorbilidad, Jain *et al.*¹⁴⁹ encontraron una fuerte asociación pronóstico entre la HTA y el riesgo de enfermedad grave con la admisión en cuidados intensivos. Desde el punto de vista fisiopatológico se planteó que se asocia con factores inflamatorios, disfunción endotelial, o por la activación del sistema renina-angiotensina, lo cual sobrelleva a deterioro inmunológico del cual derivaron complicaciones.

De igual forma se reportaron estudios sobre la diabetes mellitus; Lim *et al.*¹⁵⁰ señalaron que los niveles superiores de glucosa incrementan directamente la replicación de SARS-CoV-2, mediante producción de especies reactivas de oxígeno mitocondrial y factor inducible por hipoxia 1 α . La diabetes mellitus altera la respuesta inmune y algunos pacientes con COVID-19 pueden desarrollar tormenta de citoquinas.

Yang *et al.*¹⁵¹ explicaron que la obesidad podría ser un factor de riesgo en principio: es una enfermedad en sí misma capaz de dañar órganos; se relaciona con un aumento en la expresión de receptores ECA 2 y se acompaña de una respuesta inflamatoria exacerbada; finalmente altera las capacidades pulmonares, aumenta la presión abdominal y limita la amplexación del tórax. Se conoce que la obesidad, diabetes mellitus y HTA son parte del síndrome metabólico y pueden ocurrir simultáneamente.

1.7 Plasmaféresis y fármacos biotecnológicos: nuevos retos en los tratamientos en pacientes con COVID-19

En una revisión integradora de la literatura se identificaron en varios países, estudios de diferentes terapias de productos biotecnológicos, como

antirretrovirales, inmunoglobulinas, anticuerpos monoclonales y combinados con la PT; tal como lo expresaron Bhaskar,¹⁵² y Patidar *et al.*¹⁵³

1.7.1 La biotecnología en tiempos de la COVID-19

La biotecnología impacta en las áreas de la salud en las que intervinieron investigadores de todo el mundo a encontrar respuestas terapéuticas y soluciones para la lucha contra el virus, a fin de contribuir a reducir la letalidad de la COVID-19.¹⁵⁴ Con el desarrollo de sistemas para el diagnóstico temprano y el tratamiento de la enfermedad en la COVID-19, cada país diseñó una guía de protocolo sobre la base del modelo de capital de riesgo y de la patogenicidad del virus.¹⁵⁵

Al respecto, Sanders *et al.*¹⁵⁶ definieron en una revisión de diferentes investigaciones con los fármacos biotecnológicos, varios objetivos terapéuticos y dirigidos a diferentes niveles: inhibición de la entrada del virus a la célula, inhibición de la fusión de la envoltura viral a la membrana, inhibición de la transcripción, inhibición de proteínas virales y bloqueo de la señalización de la IL-6 para prevenir la tormenta de citocinas.

1.7.2 La biotecnología cubana en el enfrentamiento a la COVID-19

En el enfrentamiento a la COVID-19, la biotecnología cubana diseñó un programa que incluye, entre otros aspectos, garantizar los medicamentos para tratar a los pacientes. Martínez *et al.*¹⁵⁷ declararon que el Grupo Empresarial de Industrias Biotecnológicas y Farmacéuticas (BioCubaFarma) alberga más de 30 empresas e institutos de fabricación que, en conjunto, desarrollaron con solidez y capacidad científica e innovadora, una amplia carpeta de productos y proyectos que constituyen una fortaleza para el sistema de salud cubano y de otros países con gran impacto en el manejo de la COVID-19.

Lo más importante: el uso de los fármacos biotecnológicos cubanos en los protocolos contra la COVID-19 fue evaluado y autorizado bajo el amparo de la Resolución 82/2020 (GOC-2020-247-EX19) expuesta por el Ministerio de Salud pública de la República de Cuba; en fecha del 23 de marzo de 2020, donde se

declara una situación epidemiológica de emergencia ante la presencia en el país de la citada enfermedad.¹⁵⁸

Ante estas circunstancias extraordinarias, excepcionales e imprevistas y los riesgos inminentes que representaron para la salud de la población, se considera y aplica la Resolución 54/2020 que emite el CECMED; al declarar en su Resuelvo primero: “Establecer la autorización de uso de emergencia de medicamentos y productos biológicos de uso humano, dispositivos médicos y otras tecnologías sanitarias ante eventos de situaciones de emergencias declaradas por las autoridades competentes, que permita su rápida disponibilidad y utilización en el sistema nacional de salud cubano”.¹⁵⁹

Por esta razón, se proporcionaron contra la infección por SARS-CoV2 en la población de alto riesgo y en el tratamiento de pacientes graves y críticos con COVID-19; los productos de fabricación nacional que se utilizaban en otras importantes terapias como Hebertrans (Factor de Transferencia), heberferon® (IFN alfa-2b + IFN gamma), Jusvinza, péptido inmunomodulador, Itolizumab, anticuerpo monoclonal anti-CD6, estos productos son los que están más avanzados en su desarrollo y para uso contra la epidemia de COVID-19 en Cuba, pero no son los únicos.¹⁶⁰

La autora de la presente investigación cumplió con las disposiciones antes expuestas de los fármacos biotecnológicos incorporados al estudio y que formaron parte del protocolo del Ministerio de Salud Pública de Cuba, versión 1.6 contra la COVID-19; el Itolizumab o la Jusvinza fueron utilizados respectivamente: no se pueden intercambiar, sustituir, concomitar ni usar uno a continuación del otro, solo uno de ellos, implica que el paciente tiene que continuar todo el tratamiento con el mismo.

El Itolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que reconoce la molécula CD6; es una glicoproteína de membrana expresada principalmente en células T maduras y activadas. Su efecto se asocia con la reducción de la producción de citoquinas proinflamatorias, se desarrolla en el Centro de Inmunología Molecular

(CIM). En Cuba se utiliza con éxito en el tratamiento de AR y la psoriasis, y es conveniente su uso contra la COVID-19.

La Jusvinza, péptido CIGB 258 es una molécula inmunomoduladora, se deriva de la proteína celular de respuesta al estrés, conocida como HSP60 por el término en inglés heat shock protein 60, (proteína de choque térmico), ha demostrado ser segura, con evidencias de eficacia en un estudio clínico fase I en pacientes con AR; logra reducir la actividad clínica e incluye la sinovitis y el edema en las manos. Es pertinente su uso contra la COVID-19.¹⁶¹

1.7.3 Plasmaféresis terapéutica, fármacos biotecnológicos y COVID-19

Las evidencias a favor del uso de la PT se fundamentaron en reportes de casos en países como Japón, China, Estados Unidos, Rusia, Turquía, Irán, y otros que la incluyeron con éxito terapéutico, sobre todo en aquellos pacientes críticos con una disfunción orgánica establecida por la evolución de su enfermedad, o por complicaciones de la terapia administrada, quienes mostraron una mejoría que pudo contribuir a incrementar el índice de supervivencia en los servicios de terapia intensiva especializados en el manejo de las enfermedades graves, como es la COVID-19.

A propósito, la PT se propuso como una estrategia de tratamiento prometedora por su posible beneficio con ensayos clínicos que avalaron su uso referente a la utilidad en la tormenta de citocinas para el manejo de complicaciones de pacientes con COVID-19 grave.¹⁶²

A criterio de la autora, no se confirmaron reportes de estudios de la PT en los tratamientos de la COVID-19 en Cuba, hasta el momento de culminación de la investigación. (2022).

Schwindenhammer *et al.*¹⁶³ afirmaron la experiencia en la epidemia del síndrome respiratorio agudo por el SARS-CoV-1 en el 2003 en Cantón, China; demostraron prácticas favorables con el uso de la plasmaféresis en la sepsis y falla multiorgánica con una disminución de los valores promedios de los índices de

gravedad y disfunción de órganos (determinados por el uso de APACHE II al ingreso y al alta -15 versus 13,9- así como la necesidad de soporte orgánico).

De acuerdo con Jie *et al.*¹⁶⁴ en el hospital afiliado de Bengbu Medical College (designado para el tratamiento de casos graves de COVID-19 en la República Popular de China) describieron que la “tormenta de citocinas” tuvo un papel importante en la fisiopatología de la enfermedad, en pacientes críticamente enfermos consideraron la plasmaféresis como opción terapéutica principal después de la terapia antiviral (remdesivir, rivafarina, lopinavir/ritonavir), igualmente aludieron que: “... la plasmaféresis es más eficaz si se aplica en las primeras etapas de la infección, para minimizar el deterioro clínico del paciente”.

Recomendaron realizarla antes del día 14 de la enfermedad porque podría asociarse con mejores resultados.

Tal es el caso de uno de los estudios en Estambul, Turquía, por Dogan *et al.*¹⁶⁵ en pacientes graves con COVID-19, en ventilación mecánica por SDRA y compromiso de SNC (medido por LCR y Resonancia Nuclear Magnética de cerebro), encontraron una mejoría de laboratorio después de la PT y una pronta recuperación clínica en pacientes con poca respuesta al tratamiento convencional en un régimen terapéutico que incluyó, como primer paso, la reducción de virulencia con terapia antirretroviral (remdesivir, lopinavir/ritonavir); como segundo, la reducción de la producción de citocinas y quimiocinas con terapia con corticoides o Itocilizumab; y finalmente, la eliminación de citocinas circulantes con PT.

La sociedad científica de expertos en tratamiento extracorpóreo de sangre en cuidados intensivos en Rusia,¹⁶⁶ expuso recomendaciones provisionales y dispuso: “... el uso de la plasmaféresis en el tratamiento complejo de pacientes con la enfermedad del nuevo coronavirus COVID-19, su aplicación temprana, por su efecto beneficioso durante las primeras etapas de manifestación clínica y de laboratorio del síndrome de tormenta de citocinas y disfunción multiorgánica”.

Así mismo, los estudios revelaron que el uso de PT en pacientes críticos con COVID-19 se asoció con un mejor resultado y la evidencia clínica fue favorable en

términos de extubación y beneficio de supervivencia; plantearon como preocupación que la aplicación del proceder depende principalmente de las capacidades del personal médico entrenado.^{166,167}

En Estados Unidos demostraron que la neutralización de la endotoxina y la aféresis de células inmunes activadas por Toraymyxin, dispositivo que puede disminuir la tormenta de citoquinas, mejora la función pulmonar y facilita el destete del ventilador en pacientes afectados por infección viral que desarrollaron insuficiencia respiratoria aguda por lo que la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA), emitió la autorización de uso de emergencia para que Terumo BCT Inc. y Marker Therapeutics AG recurrieran a sus sistemas de purificación de sangre Spectra Optia Aphereis para tratar la COVID-19.^{168,169}

De manera similar, en Irán hubo experiencias en el síndrome respiratorio de oriente medio (MERS) en 2012 con la aplicación de la PT, lo que les valió para los casos confirmados de COVID-19 en el hospital Masih Daneshvari. Allí reportaron un total de 105 sesiones de plasmaféresis, con recuperación de PaO_2/FiO_2 , mediadores inflamatorios, enzimas hepáticas y bilirrubina significativamente en una semana, al igual que de la ventilación mecánica invasiva; todos los pacientes sobrevivieron.^{170,171}

La autora en la presente investigación concuerda con lo descrito en la literatura nacional e internacional, respecto a la pertinencia en el beneficio que aporta el uso de la PT con fármacos biotecnológicos contra la COVID-19 para garantizar la recuperación de los pacientes; pero en ninguno de los reportes de las investigaciones declararon una estrategia de tratamiento que garantizara la acción y permanencia de los medicamentos en sangre, y llama la atención la cantidad de sesiones que realizaron a los pacientes; coincide al respecto con la oportunidad de lograr un control propicio del momento de la prescripción de la PT, al tomar en consideración que se trata de una práctica que apoya la seguridad clínica en una nueva enfermedad.

CAPÍTULO 2 DISEÑO METODOLÓGICO

CAPÍTULO 2 DISEÑO METODOLÓGICO

2.1. Tipo de estudio

Se realizó un estudio prospectivo, de intervención, cuasiexperimental, con el objetivo de demostrar el efecto de la alternativa terapéutica de la plasmaféresis con los fármacos biotecnológicos cubanos en los pacientes con la COVID-19. Se incluyeron los pacientes ingresados en el Hospital Militar de Ejército “Comandante Manuel Fajardo Rivero”, en coordinación con el Banco de Sangre Provincial, ambos en la ciudad de Santa Clara, provincia de Villa Clara, Cuba.

La investigación se desarrolló durante la segunda oleada de pandemia COVID-19 entre los meses de marzo-junio de 2021, situación crítica en que las decisiones y acciones surgían con rapidez por el incremento diario de nuevos casos de contagios, acompañados de escasez de recursos materiales y crisis económica global.

En el contexto de la pandemia, ante el recrudecimiento del bloqueo económico y financiero, el sistema de salud cubano sufrió limitaciones que influyeron en el desarrollo de la presente investigación, por insuficientes equipamiento y recursos humanos entrenados, lo cual no permitió realizar simultáneamente el procedimiento de la PT a varios pacientes. A esto se adicionan las carencias de técnicas de laboratorio para la determinación de citocinas inflamatorias; son técnicas muy costosas que requerían condiciones especiales para la toma de las muestras, conservación y traslado en medio de una situación de restricción por las medidas de seguridad biológica en plena pandemia.

El presente estudio derivó de un ensayo clínico con el Centro de Inmunología Molecular donde se estableció la PT con el Itolizumab.¹⁷²

Es oportuno expresar que, en este estudio de enfoque predominantemente cuantitativo, hay valoraciones cualitativas en relación con los aspectos individuales, que personalizan de alguna manera los requerimientos del número de PT a aplicar y las respuestas por los pacientes intervenidos.

2.1.1. Población y selección de la muestra. Criterios de inclusión y exclusión

Debido a la situación de emergencia, gravedad y el cumplimiento de las medidas restringidas ocasionadas por la pandemia, se tomaron acciones y estrategias de tratamientos para salvar a los pacientes que empeoraron su estado de salud, por estas razones el grupo de especialistas de la asistencia médica hospitalaria que conformaban el comité de expertos permanentes contra la COVID-19, asumieron el control, seguimiento y cumplimiento de los protocolos de actuación, así como las nuevas acciones en las reuniones operativas de cambio de guardias, en aras de minimizar la situación agravante de salud existente.

Dentro del marco de la investigación, la población finita estuvo constituida por 95 enfermos con COVID-19 en estado grave procedentes de Villa Clara; a partir de ella el comité permanente de expertos colegió las decisiones de la selección y propuesta de los pacientes para los tratamientos con la PT.

En este sentido, tomaron una muestra opinática no probabilística por conveniencia para este tipo de investigación, de 24 pacientes en cada grupo (estudio y testigo), según criterios específicos en correspondencia con el principio de prioridad y equidad; decidieron como criterios de inclusión los pacientes ingresados en los que empeoraron las manifestaciones clínicas y los resultados de laboratorio, mayores de 18 años de edad, con infección por SARS-CoV-2 confirmada por la prueba de PCR-RT para el grupo estudio; luego por intención se igualaron las muestras en números para constituir el grupo testigo.

De igual manera, el comité permanente de expertos tuvo en cuenta la nueva clasificación del estado clínico de los pacientes descritos en la Versión 1.6 del protocolo del Ministerio de Salud Pública de Cuba contra la COVID-19, para agrupar a los pacientes de ambos grupos (estudio y testigo) en graves y potencialmente graves sobre la base de los datos disponibles en el contexto crítico de la pandemia, acorde con lo descrito en los expedientes clínicos de los pacientes y las condiciones clínicas.

Los pacientes sintomáticos leve de alto riesgo y los sintomáticos moderados de alto riesgo se agruparon en potencialmente graves; y para el grave se consideraron los sintomáticos severos (graves y/o críticos).¹⁶¹

Los expertos consideraron la indicación de los tratamientos con la primicia de imparcialidad, así como la prioridad y equidad según las condiciones clínicas y los resultados de laboratorio en los pacientes con agravamiento analizados diariamente en el período de la investigación; por lo que el grupo estudio recibió la PT en combinación con los fármacos biotecnológicos cubanos (Itolizumab o Jusvinza), mientras que el grupo testigo solo recibió estos últimos.

Se excluyeron de la investigación los pacientes con enfermedad oncológica en fase terminal, con úlceras pépticas activas, mujeres embarazadas, y participantes en cualquier otro ensayo clínico contra la COVID-19.

A ambos grupos se les aplicaron los mismos estudios clínicos y de laboratorios, sin afectar la atención médica requerida en los que se utilizaron, además otros tratamientos antivirales, antibióticos, anticoagulantes, tratamientos para las comorbilidades u otras intervenciones específicas, en consecuencia, con los principios bioéticos. De igual modo, se cumplieron estos principios para los pacientes no escogidos de la población.

2.2. Procedimiento de la investigación

En correspondencia con las investigaciones precedentes, se introdujo la modalidad de la alternativa terapéutica de la plasmaféresis con los fármacos biotecnológicos cubanos. Dicha alternativa logró, por un lado, disminuir de forma aguda con la PT los niveles de mediadores inflamatorios preformados; mientras que la acción inmunosupresora de los fármacos biotecnológicos frenó la producción de nuevos inmunocomplejos.

Se dispuso para este estudio de la valoración del comité permanente de expertos que decidió, según los criterios de inclusión, la indicación de la PT sin interrumpir el protocolo de los fármacos biotecnológicos cubanos. Relativo a este detalle se les comunicó la solicitud de aplicación del proceder al personal del Banco de

Sangre Provincial, quienes evaluaron la indicación y diseñaron la pauta de tratamiento de común acuerdo con el servicio solicitante, y trataron a los pacientes que fueron incluidos en la muestra del estudio para esta intervención.

El diseño de la pauta específica de tratamiento se estableció de la siguiente forma: (Fig. 2.1)

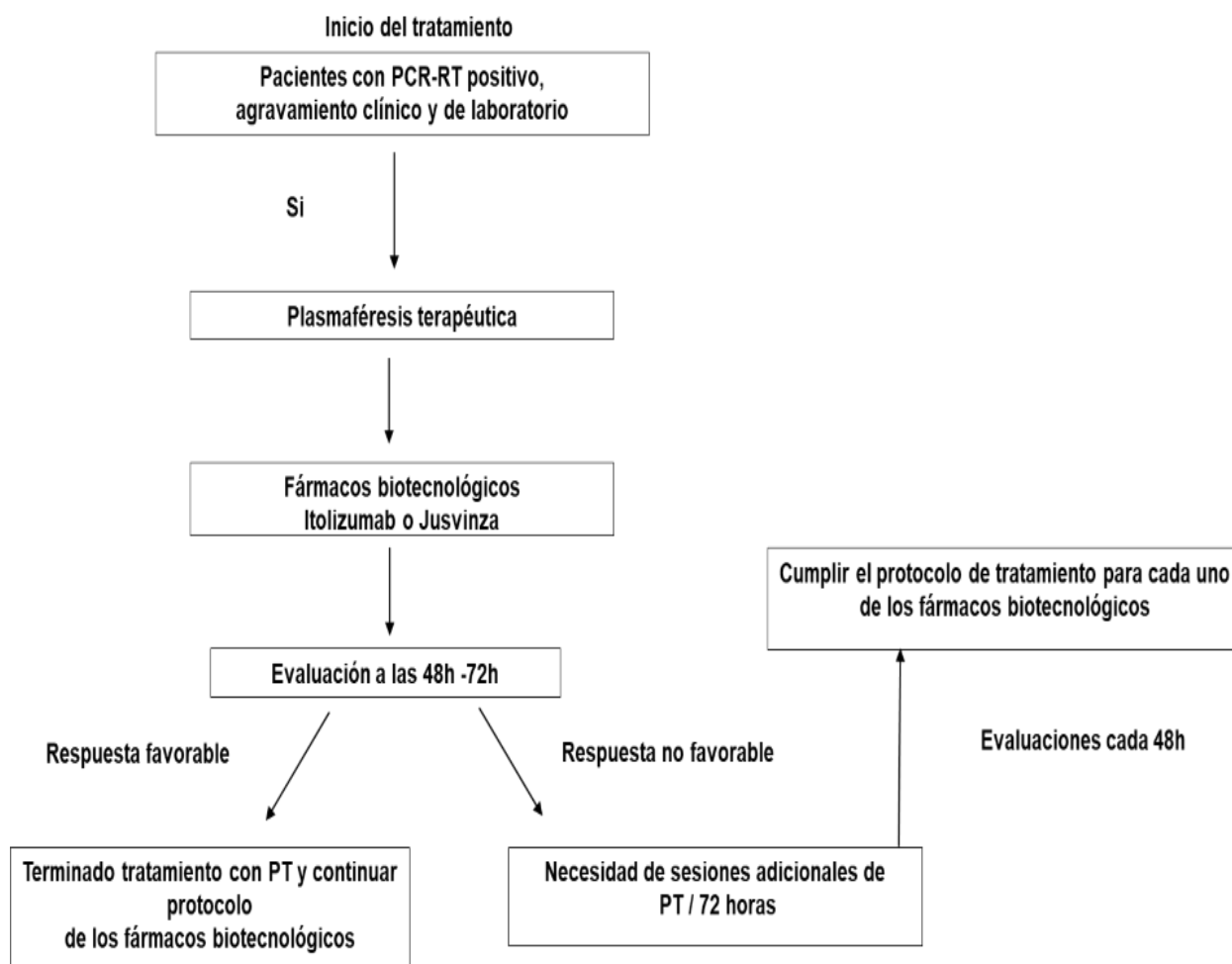


Fig. 2.1 Pauta de tratamiento de plasmaféresis terapéutica y fármacos biotecnológicos

El análisis de los exámenes realizados se consideró de manera diferente en el grupo estudio y testigo. En el primer grupo se evaluó al inicio y al final del tratamiento con la PT. Los hallazgos clínicos y de laboratorio también fueron

examinados después de las 48 y 72 horas de la primera sesión y a las 48 horas del resto de las sesiones.

En el grupo testigo se realizaron al inicio y al final, aparte de tres mediciones en el curso del tratamiento con los fármacos biotecnológicos cubanos, a las 48 horas, a los 7 y 10 días de tratamiento.

En el grupo testigo las variables se midieron en diferentes momentos respecto al grupo estudio; dada la diversidad que se presenta en la aplicación de la PT por la diferencia en el número de sesiones en cada uno de los pacientes, en función de la individualidad del enfermo, lo cual expresa lo personalizado de esta terapéutica.

A pesar de las diferencias en el enfoque de monitoreo, las muestras de pacientes se encontraron balanceadas en términos de tamaño, género y gravedad de la enfermedad inicial según estado clínico, lo que proporcionó una base sólida para evaluar los efectos de la intervención médica.

Además, para el estudio se determinaron los indicadores de la respuesta inflamatoria sistémica sobre los datos disponibles acorde con lo descrito en los expedientes clínicos de los pacientes, los que permitieron agrupar: en graves, a los sintomáticos severos (graves y/o críticos), y potencialmente graves a aquellos pacientes sintomáticos leves de alto riesgo y los sintomáticos moderados alto riesgo.¹⁶¹

Se añadieron como predictores útiles para esta agrupación de los pacientes:

- el indicador de Hipoxemia: por la relación PO_2/FiO_2
- el score SOFA
- la relación Neutrófilos/ Linfocitos (NLR)

La relación PaO_2 / FiO_2 es un indicador de la función pulmonar y la eficacia de la transferencia de oxígeno en los pulmones, fue una de las variables más comunes y utilizadas en la evaluación de la oxigenación arterial en el tratamiento para la dificultad respiratoria, el daño pulmonar agudo y en otras afecciones no relacionadas directamente con el sistema respiratorio.¹⁷³

En la puntuación de insuficiencia orgánica secuencial de sistemas de órganos (score SOFA) por sus siglas en inglés, fue declarado por los expertos que cada uno de los órganos es puntuado de 0 a 4, dicha puntuación es la suma de todas las evaluaciones aisladas de los órganos. Una puntuación diferente de cero y menor de 3 se evalúa como disfunción orgánica, mientras que puntuaciones superiores indican fallo orgánico.¹⁷⁴ Los pacientes clasificados como graves en la presente investigación tenían afectaciones en los sistemas respiratorio, hepático y neurológico, según la revisión de sus expedientes clínicos.

Por otra parte, el índice neutrófilo/linfocito (NLR) constituyó un novedoso marcador de inflamación subclínica con valor pronóstico en la COVID-19, enfermedades cardiovasculares, oncológicas y otras infecciosas. Es el cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos. El NLR se puede obtener a partir de los datos del hemograma, lo cual representa un costo mucho menor con respecto a los otros marcadores conocidos.^{161,175}

Se efectuaron otros exámenes, como la determinación del lactato deshidrogenasa (LDH), ferritina, el dímero D, proteína C reactiva, las enzimas hepáticas (TGP y TGO), el PCR–TR cualitativa.

Los resultados del procesamiento analítico en los exámenes de la investigación se correlacionaron con los valores de referencia normados para estos procedimientos, pertenecientes a la fase posanalítica en el laboratorio clínico que determinaron la evolución de los demás pacientes ingresados en el mismo centro hospitalario (Anexo1).

Evaluación de la respuesta

La respuesta con la PT como alternativa de tratamiento se definió por los criterios del comité de expertos en la evolución clínica favorable de los pacientes. De acuerdo con la función respiratoria en la extubación y la sustitución de la VMNI por la administración de oxígeno suplementario a través de máscara facial o tenedor nasal en dependencia de la cantidad de litros de oxígeno administrar y se constató la disminución de los valores en los marcadores inflamatorios según los resultados de los exámenes analíticos de laboratorio.

El reporte médico de la evolución de los pacientes del grupo estudio se alcanzó por la entrevista no estructurada al equipo médico tratante, fue la alternativa para la aproximación al estado clínico del enfermo en cumplimiento de las medidas de restricción en tiempo de pandemia y lo consideraron favorable al no registrarse muertes atribuibles al procedimiento terapéutico pertinente en esta investigación. (Anexo 2)

Proceso de la plasmaféresis terapéutica

La técnica de PT se realizó con una dosis de 1,5 volúmenes de plasma tratado en cada sesión (las que duraron aproximadamente dos horas) con intervalo de 72 horas para las sesiones adicionales según el escenario del caso clínico, hasta un total de cinco.

En el procedimiento de la PT, la vía de acceso venoso fue periférica o central, por el método de centrifugación discontinua para la extracción y retorno de la sangre del paciente. La tasa de recambio entre tres a cinco ciclos, con un flujo de 60-80 ml, por lo cual se evitaron PT intensivas. El calcio intravenoso (ampollas de 100 mg/ml, 10 ml, solución al 10 %) fue administrado durante y al final la PT para reducir los efectos secundarios y se tuvo en cuenta la observación clínica del paciente en este diseño.

Para evaluar los niveles séricos y de laboratorio de los marcadores clínicos e inflamatorios se recolectaron muestras de sangre, antes y después de las sesiones de PT con las debidas condiciones de bioseguridad en momentos de pandemia.

2.3. Materiales

A todos los pacientes de la muestra del grupo estudio, se les realizó la PT con una máquina automatizada separadora de células -marca: HAEMONETICS PCS 2, procedente de los Estados Unidos de América- de flujo discontinuo o intermitente.

Se utilizaron dispositivos kits desechables, marca NIGALE; anticoagulante citrato sódico y dextrosa (ACD-A). Profilaxis con Gluconato de calcio en ámpulas de 10 ml.

El volumen de plasma desechado de manera estándar se repuso con albúmina, sustancias cristaloides o coloides.

Se cumplieron las medidas de seguridad biológica en cada proceder.

Los resultados de laboratorios que se procesaron fueron: el recuento global de leucocitos (WBC), conteo absoluto de neutrófilos (NEU), conteo absoluto de linfocitos (LYM), a través del complejo hematológico modelo Spincell. SPINREACT de fabricación China y el dímero D, lactato deshidrogenasa (LDH), ferritina, enzimas hepáticas y proteína C reactiva por el método cinético con un analizador químico, modelo Spin200E de fabricación española.

Los fármacos biotecnológicos Itolizumab o la Jusvinza se utilizaron en la fase de hiperinflamación de la enfermedad, fue evaluada por el comité de expertos la decisión de usar solo uno de ellos por paciente y cumplir con los requisitos para cada fármaco. La farmacocinética y la farmacodinamia fueron consultadas en el protocolo de actuación para la COVID-19, versión 1.6 del Ministerio de Salud Pública de Cuba y en el registro del CECMED.^{161,176}

2.4. Recogida de los datos de la investigación

Se revisaron los expedientes clínicos de los sujetos integrantes de la investigación y la información fue registrada en el cuaderno de recolección de datos (CRD); los hallazgos clínicos y de laboratorio fueron analizados en el cronograma de tratamiento de los pacientes con COVID-19. (Anexos 3 y 4).

Operacionalización de las variables

Las variables se operacionalizaron de acuerdo con sus categorías:

➤ Epidemiológicas:

- Edad agrupada (años): Según la edad registrada en el expediente clínico, (cuantitativa discreta).
 - ≤30
 - 31-40
 - 41-50

51-60

61-70

≥71

- Sexo: fenotipo biológico de nacimiento (masculino y femenino), nominal dicotómica.
- Estado nutricional: descrito en los expedientes clínicos de cada paciente al ingreso en peso normal, sobrepeso y obeso (cualitativa ordinal).
- Clínicas:
 - Estado clínico de los pacientes: según indicadores clínicos de los pacientes (cualitativa ordinal).
 - Potencialmente grave: (sintomático leve de alto riesgo y sintomático moderado) se definieron por la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \geq 101$ mmHg y ≤ 300 mm Hg con ventilación mecánica invasiva o no invasiva y la relación Neutrófilos/ Linfocitos (NLR): ≥ 3 .
 - Grave: (sintomático severo (graves y/o críticos) se definieron por la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ mmHg con ventilación mecánica invasiva o no invasiva con score SOFA ≥ 2 ; relación neutrófilos/linfocitos (NLR): ≥ 3 .
 - Comorbilidades subyacentes: todas las descritas en los expedientes clínicos de los pacientes (cualitativa nominal politómica).
 - HTA
 - Enfermedades autoinmunes
 - Diabetes mellitus
 - Enfermedades respiratorias crónicas
 - Estado epiléptico posible NORSE
 - Cardiopatía isquémica
 - Síndrome antifosfolípido
 - Obesidad, entre otras
 - Fármacos biotecnológicos: Itolizumab o la Jusvinza descrito en los expedientes clínicos de los pacientes (cualitativa nominal dicotómica).

- PT: número de sesiones entre 1 y 5 de PT para la recuperación de los pacientes descrito en el cuaderno de recolección de datos (cuantitativa discreta).
- Tiempo de inicio del tratamiento con PT y fármacos en días: se precisó el tiempo cero (T0), como el momento en que se inició el tratamiento en relación a los días de ingreso hospitalario descrito en los expedientes clínicos y en el cuaderno de recolección de datos (cuantitativa discreta).
- Temperatura ($^{\circ}\text{C}$): declarada en los expedientes clínicos (cuantitativa continua).
- PaO₂/FiO₂ (mmHg): indica la relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno registrada en los expedientes clínicos de los pacientes según el procedimiento descrito en la presente investigación. En el inicio y final de los tratamientos (PT y fármacos biotecnológicos), y como se describió en el Anexo 4 (cuantitativa continua).
- Score SOFA: entre 0 y 4 descrito en los expedientes clínicos que evalúa la suma de la disfunción de cada sistema orgánico en los pacientes graves, al inicio y final de los tratamientos (cuantitativa continua).
- Respuesta al tratamiento de los pacientes: estado clínico final del paciente en favorable o no favorable que evalúa el efecto de los tratamientos por la referencia del equipo médico tratante (cualitativa nominal dicotómica).
 - Favorable: con la mejoría de la función respiratoria en la extubación y la sustitución de la VMNI por la administración de oxígeno suplementario a través de máscara facial o tenedor nasal en dependencia de la cantidad de litros de oxígeno administrar y por la disminución de los valores en los marcadores inflamatorios según los resultados de los exámenes analíticos de laboratorio.
 - No favorable: respuesta insatisfactoria a los tratamientos, sin recuperación clínica y de laboratorio.

➤ Laboratorios:

- PCR-RT: determinación de la reacción en cadena de la polimerasa de transcriptasa reversa en tiempo real (Positiva/Negativa) según determinación de laboratorio después de los tratamientos (cualitativa nominal dicotómica).
- Relación neutrófilos/ linfocitos (NLR): $NLR \geq 3$ y < 3 fórmula leucocitaria para el control de la evolución de los pacientes descritos en los expedientes clínicos (cuantitativa continua).
- Marcadores inflamatorios: parámetros cuantitativos para el control en la evolución de los pacientes descritos en los expedientes clínicos (cuantitativa continua).
 - Ferritina:
Mujeres: 12 - 300 (ng/mL)
Hombres: 12 - 150 (ng/mL)
 - LDH: 200-400 UI/L
 - TGP: 0 - 49 U/l
 - TGO: 0 - 46 U/l
 - Dímero D: $< 0,5 \mu\text{g/mL}$
 - Proteína C reactiva: 0- 5 mg/L
- Marcadores hematológicos ($\times 10^9\text{L}$): Conteo global leucocitos ($\text{WBC} \times 10^9\text{L}$), neutrófilos, linfocitos, parámetros cuantitativos para el control en la evolución de los pacientes (cuantitativa continua).
 - Leucocitos: $4.05-7.75 \times 10^9\text{L}$
 - Neutrófilos:
Mujeres: $1.96-4.95 \times 10^9 \text{ L}$
Hombres: $2.0-6.66 \times 10^9 \text{ L}$
 - Linfocitos:
Mujeres: $1.30-3.20 \times 10^9 \text{ L}$
Hombres: $1.51-3.50 \times 10^9 \text{ L}$

- Variables independientes y experimentales: la PT y los fármacos biotecnológicos.
- Variables dependientes: los resultados de los marcadores clínicos y de laboratorios.

2.5. Métodos y técnicas para el análisis de la información

➤ Del nivel teórico

- Inductivo - deductivo: a través del enfoque inductivo se pudo apreciar la diversidad en el comportamiento de los pacientes que se beneficiaron de la plasmaféresis terapéutica. Esto se evidenció a través de las diferencias individuales en la forma en que respondieron al tratamiento, al manifestarse por la variabilidad en el número de sesiones de plasmaféresis necesarias para cada paciente, independientemente de su estado clínico. Esta variabilidad confirma la noción establecida en la experiencia clínica tradicional que afirma la existencia de una diversidad de respuestas a los tratamientos, que refuerza la idea de que "hay enfermos y enfermedades". Este enfoque nos lleva de lo general a lo particular e individual, resaltado por la importancia de considerar las particularidades de cada paciente al abordar su tratamiento.
- Deductivo: se refiere al método hipotético deductivo que parte de la formulación de una hipótesis que permite transitar de lo individual- particular a lo general, lo que es posible demostrar a través de técnicas que permitan poner en evidencia la significación estadística en los diferentes marcadores evaluados.
- Histórico-lógico: se utilizó a través del recuento histórico de la PT y de la enfermedad objeto de interés (la COVID-19).

➤ Del nivel empírico

- La observación registrada en el CRD diseñado según los intereses de la investigación; la entrevista no estructurada a los equipos médicos para obtener información complementaria y la revisión de expedientes clínicos

durante el monitoreo de los pacientes, considerados estos últimos como fuentes secundarias.

- Análisis documental para la revisión de literatura nacional e internacional en el campo de la investigación.

➤ **Análisis estadístico**

Los datos de las variables cuantitativas y cualitativas se tabularon en un libro de Microsoft Excel 2019. Para el análisis de datos se utilizó el paquete estadístico IBM SPSS Statistic versión 25 (Statistical Package for Social Science).

Para las variables relacionadas con los datos clínicos de los pacientes se determinaron las frecuencias absolutas y los porcentajes correspondientes a cada variable. En relación con el pequeño tamaño de la muestra se utilizó como medida de tendencia central, la mediana; y como medida de dispersión, la desviación estándar.

En los datos relacionados con la variable marcadores inflamatorios y hematológicos en los grupos estudio y testigo se comprobaron previamente los supuestos de normalidad de los datos y homogeneidad de varianzas mediante la prueba de Shapiro-Wilk y la prueba de Levene, respectivamente.¹⁷⁷⁻¹⁷⁹

Los resultados del análisis estadístico de las variables se correlacionaron entre el grupo estudio y el grupo testigo antes y después de los tratamientos; medidos de manera diferente: en el grupo estudio se evaluó mediante sesiones de PT, mientras en el grupo testigo se midió a través del tiempo de tratamiento con los fármacos.

Para los resultados relacionados con las variables marcadores clínicos e inflamatorios se utilizaron la mediana y desviación estándar, Chi Cuadrado (X^2), U de Mann-Whitney, Friedman, Wilcoxon. La representación de las variables fue en cuadros (tablas) y figuras (gráficos).

Para inferir entre las variables objeto de estudio se emplearon las siguientes pruebas estadísticas:

- **Prueba de Friedman.** Es una extensión de la prueba de Wilcoxon para incluir datos registrados en más de dos periodos o grupos de tres o más sujetos pareados, con un sujeto de cada grupo que ha sido asignado aleatoriamente a una de las tres o más condiciones. La prueba examina los rangos de los datos generados en cada periodo para determinar si las variables comparten la misma distribución continua de su origen.¹⁸⁰
- **Prueba U de Mann-Whitney.** Es la alternativa no paramétrica a la comparación de dos promedios independientes a través de la t de Student. En lugar de los valores medios de las variables se emplean en la comparación los rangos (posición relativa de cada individuo).¹⁸¹

➤ **Análisis cualitativo**

- **Indagación.** Se indaga sobre evolución individualizada de cada paciente y se interpreta sobre la base de las apreciaciones médicas. Se comprueba la información a partir de fuentes médicas informantes del estado clínico de los pacientes.

2.6. Cumplimiento de los principios de la bioética y ética de la investigación

El proyecto de investigación fue presentado y aprobado desde el punto de vista ético, científico y metodológico por el Consejo Científico y el Comité de Ética de la Investigación en el Hospital Militar de Ejército "Comandante Manuel Fajardo Rivero" en Santa Clara y del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED). (Anexo 5)

Luego se procedió en correspondencia con los fundamentos y requisitos pautados por la Declaración de Helsinki, en relación con los derechos inherentes a la investigación en seres humanos.¹⁸²

En las indicaciones del tratamiento con PT se cumplió el principio de equidad, en el que se colegiaron, por decisión del comité de expertos permanentes de la COVID-19, los criterios de prioridad según las condiciones clínicas y resultados de laboratorio en las reuniones operativas de entrega de guardia realizadas en el hospital.

En ambos grupos -estudio y testigo- se cumplieron los controles de la evolución clínica sin afectar la atención médica requerida con otros tratamientos antivirales, antibióticos, anticoagulantes, tratamientos para las comorbilidades subyacentes o intervenciones específicas; requeridas como un elemento consecuente con los principios bioéticos del consentimiento de pertenecer a uno u otro grupo.

Se cumplieron los principios bioéticos de la beneficencia con el respeto al consentimiento informado por el testigo imparcial (en caso de que el paciente no tuvo capacidad para dar su consentimiento) y la confidencialidad del paciente se preservó en todo momento. (Anexo 6)

En resumen, a criterio de la autora, a pesar de las condiciones que pudieron afectar la investigación por el contexto de la pandemia, -al utilizar una muestra pequeña de pacientes intervenidos-, se alcanzó el propósito metodológico en la combinación de monitorización, diseño de tratamiento, pruebas estadísticas y control de variables de confusión; todo ello contribuyó a la validez interna del presente estudio, con enfoque sólido y fundamentado científicamente.

CAPÍTULO 3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

CAPÍTULO 3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. Variables epidemiológicas

Al analizar las variables epidemiológicas se encontró un predominio de los pacientes con edades por encima de los 50 años. El 37,5 % del grupo estudio tenía entre 51 y 60 años; igual porcentaje correspondió al intervalo de 61 a 70 años en el grupo testigo. (Tabla 3.1).

Tabla 3.1 Caracterización según edad y sexo en pacientes con COVID-19

Edad agrupada (años)	Nro. pacientes (%)	
	Grupo estudio	Grupo testigo
≤ 30	5 (20,8)	--
31-40	1 (4,2)	3 (12,5)
41-50	5 (20,8)	3 (12,5)
51-60	9 (37,5)	5 (20,8)
61-70	3 (12,5)	9 (37,5)
≥71	1 (4,2)	4 (16,7)
Total	24 (100)	24 (100)
Sexo		
Femenino	9 (37,5)	9 (37,5)
Masculino	15 (62,5)	15 (62,5)
Total	24 (100)	24 (100)

Fuente: expedientes clínicos

Estos resultados coincidieron con los de Mahendra *et al.*¹⁸³ quienes señalaron la edad como factor de riesgo; en su estudio establecieron como punto de corte los pacientes mayores de 50 años. (aHR 1.58, IC95 %: 1.13 – 2.22).

En relación con la variable sexo (tabla 3.1), el 62,5 % en ambos grupos eran hombres, en correspondencia con los reportes de la provincia Villa Clara en el período de estudio, que informaban 51,7 % de pacientes masculinos con diagnóstico de COVID-19.¹⁸⁴

Comportamiento similar en cuanto al sexo muestran otros estudios publicados. En una evaluación de 74 pacientes realizada en Santiago de Cuba por Guzmán *et al.*¹⁸⁵, encontró 52,6 % de sexo masculino. Por su parte, Del Rio *et al.*¹⁸⁶ reportaron mayor incidencia en hombres y una edad media de 50 años en pacientes asiáticos. Estos últimos autores atribuyeron el predominio de la COVID-19 en pacientes del sexo masculino a una mayor cantidad de receptores ECA2 expresados en las células pulmonares.

La tabla 3.2 muestra el estado nutricional de los pacientes. Aunque la mayoría tuvo peso normal, se encontró un 12,5 % de obesos en ambos grupos. Predominó el sobrepeso en el grupo testigo (29,16 %) respecto al de estudio (16,66 %).

Estos resultados concuerdan con Ramírez *et al.*¹⁸⁷ quienes reportaron la obesidad, en un 30,3 % ($p=0,331$) ($p<0,001$) de 523 pacientes hospitalizados con COVID-19 en Perú; lo que constituyó la comorbilidad más frecuente, según los resultados de otras fuentes hospitalarias.

Tabla 3.2 Caracterización según estado nutricional

Estado nutricional	Nro. pacientes (%)	
	Grupo estudio	Grupo testigo
Peso normal	17 (70,83)	14 (58,33)
Sobre peso	4(16,66)	7(29,16)
Obeso	3(12,5)	3(12,5)
Total	24 (100)	24 (100)

Fuente: expedientes clínicos

3.2. Variables clínicas y de laboratorio

En la tabla 3,3 se hace referencia al estado clínico de los pacientes. Por interés de la investigación fueron clasificados en potencialmente graves y graves, agrupados los criterios de las definiciones de graves y críticos que aparecen con frecuencia en la literatura. En ambos grupos el 75,0 % estuvo representado por los casos potencialmente graves y el 25,0 % por los graves.

En el Boletín de la OPS se informó que a partir de enero de 2021 en Cuba aumentó la tasa de incidencias en el número de casos y su severidad: alcanzó en mayo 0,9 %, y disminuyó ligeramente a 0,7 % en junio. Este último fue el mes con el número más alto de fallecidos (337). En la provincia de Villa Clara se reportaron el último día de junio de 2021, 7 pacientes en estado crítico, y 5 pacientes graves.^{184,188} La autora encontró un comportamiento similar al de los informes reportados por Cuba a la OPS en ese período.

En los estudios de Chan *et al.*¹⁸⁹ respecto a la proporción de casos graves y críticos; ellos declararon aproximadamente entre el 7 % y el 10 %, y una mortalidad de alrededor del 1 % al 2 %; cifras que varían geográficamente en diferentes áreas del mundo.

Tabla 3.3 Estado clínico de los pacientes

Estado clínico de los pacientes	No. de pacientes (%)	
	Grupo estudio	Grupo testigo
Potencialmente graves	18 (75)	18 (75)
Graves	6 (25)	6 (25)
Total	24 (100)	24 (100)

Fuente: expedientes clínicos

En la Figura 3.1 se representan las comorbilidades subyacentes de los pacientes con COVID-19 en ambos grupos: estudio y testigo. Respecto a los pacientes del grupo estudio presentaron un total de 14 comorbilidades. La HTA fue la más frecuente en 23 pacientes seguida por las enfermedades autoinmunes con 11, -

entre ellas, la AR fue la de mayor presentación en 4 pacientes-, la diabetes mellitus y la obesidad con 3 pacientes respectivamente. Como dato novedoso fue la presencia de un paciente con estatus epiléptico refractario.

Por su parte, el grupo testigo presentó resultados similares al grupo estudio con 23 pacientes con HTA y 3 obesos. En cambio, 7 presentaron diabetes mellitus II. Las enfermedades respiratorias fueron registradas en varios de ellos: con enfisema pulmonar 3, asma bronquial 3, y con EPOC 3.

En relación con las comorbilidades subyacentes la HTA fue la más frecuente en ambos grupos, estos resultados fueron similares a los descritos en los estudios realizados por Céspedes *et al.*,¹⁹⁰ quienes plantearon que la HTA se encuentra dentro de las comorbilidades más frecuentes en pacientes que presentan COVID-19. Estos autores consideraron prudente entender la HTA como un predictor clínico de gravedad en aquellos pacientes con COVID-19, lo cual fue más evidente en los mayores de 60 años.

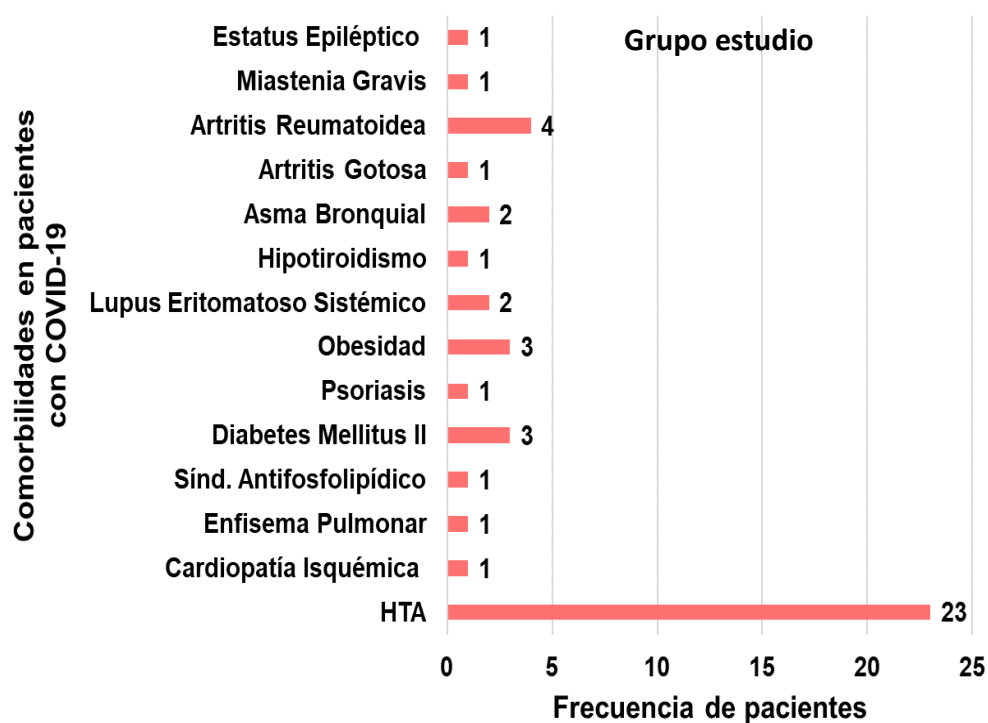
A partir del análisis de las comorbilidades subyacentes, por primera vez en la provincia de Villa Clara y en Cuba se detectó la presencia de un paciente con un síndrome de estado epiléptico refractario de inicio reciente, posible NORSE -por sus siglas en inglés-, con COVID-19. Existen escasos reportes de esta enfermedad y su etiología en pacientes con COVID-19, por lo cual su presencia es prácticamente desconocida en el mundo.^{16,191}

Los resultados del presente trabajo coinciden con los referidos en varios estudios de 169 centros de Estados Unidos, Europa y Asia; que describieron las principales comorbilidades: EPOC, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, HTA, infección por el virus de la hepatitis B, insuficiencia renal crónica, enfermedades autoinmunes e inmunodeficiencia, asociadas a mal pronóstico en la enfermedad de la COVID-19.¹⁹²

Asimismo, los resultados del presente estudio coincidieron con los publicados en el informe de Cuba durante este período: el 85 % de los pacientes con la COVID-19 ingresados en las unidades de atención al paciente grave/crítico, presentó al menos una patología crónica y la comorbilidad más frecuente fue la HTA en el 80 % de los fallecidos; por la diabetes mellitus, el 40 %; las enfermedades cardíacas,

36 %; la EPOC, 16 %; enfermedad renal crónica, 13 %; obesidad, 11 %; cáncer, 8 % y la enfermedad cerebrovascular, 8 %; en los primeros seis meses del año 2021.^{184,188}

Dentro de las principales comorbilidades descritas en la COVID-19 por algunos investigadores, llamaron la atención las enfermedades neurológicas que incluyeron el delirio o encefalopatía, los accidentes cerebrovasculares y la meningoencefalitis. Destacaron en muchos casos manifestaciones neurológicas incluso en ausencia de síntomas respiratorios; hay informes de casos de síndrome de Guillan Barré y otros, como la paciente cubana en estado epiléptico refractario, NORSE.^{16,193}



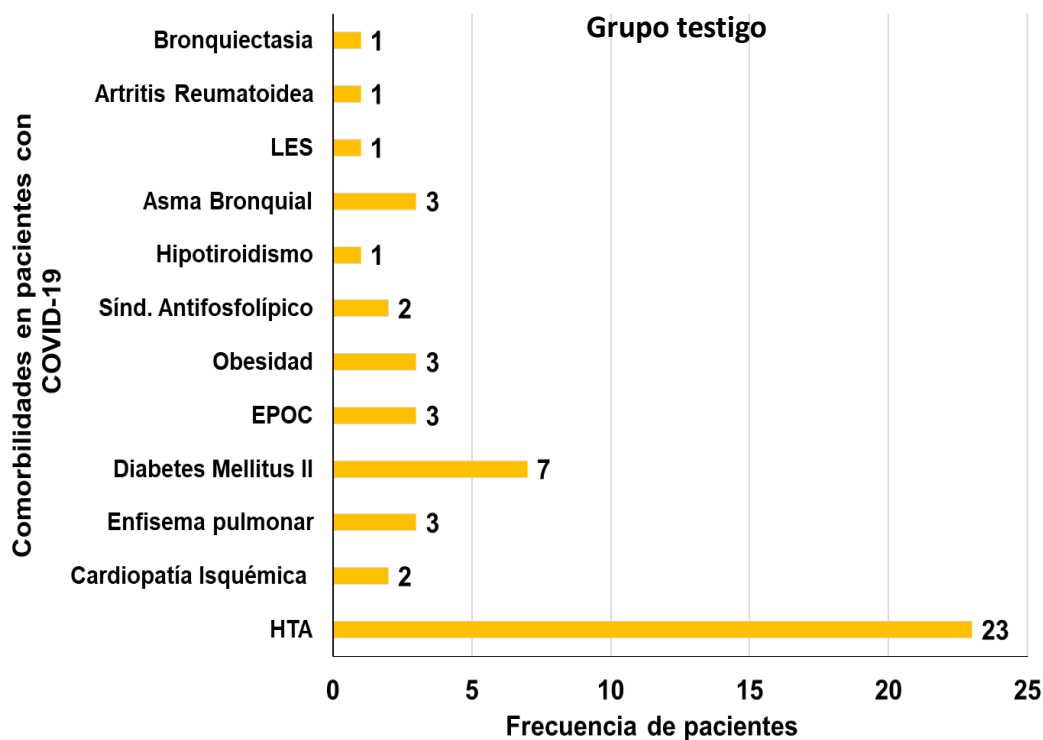


Fig. 3.1 Representación de las comorbilidades por pacientes
Fuente: expedientes clínicos. Anexo 7.

En la presente investigación se utilizaron los fármacos biotecnológicos cubanos el Itolizumab y la Jusvinza para el tratamiento contra la COVID-19: con Itolizumab, 17 pacientes (70,8 %) y con Jusvinza 7 (29,1 %) de los 24 del grupo estudio. Al mismo tiempo, los pacientes del grupo testigo fueron tratados con Itolizumab 14 (58,3 %) y con Jusvinza 10 (41,6 %). Se observó que fueron tratados mayor número de pacientes con Itolizumab, el 31 (64,58%) en comparación con la Jusvinza. (Fig. 3.2).

Por los referidos beneficios del Itolizumab y Jusvinza para enfermedades autoinmunes demostrados en estudios anteriores, estos medicamentos fueron utilizados en el manejo de la reacción inflamatoria severa y grave que produce la COVID-19.^{159,160} La provincia de Villa Clara se sumó a los estudios para evaluar sus influencias en la recuperación de los pacientes en agravamiento.^{161,194}

Los efectos de ambos fármacos se asociaron con una mejoría del estado clínico en una población que se consideró de alto riesgo para desarrollar complicaciones;

así lo afirmaron los investigadores, que señalaron necesarias investigaciones con un mayor número de enfermos y en poblaciones de diferentes características demográficas para confirmar este efecto favorable.^{40,195}

Venegas *et al.*¹⁹⁶ realizaron un estudio con 40 pacientes positivos a la COVID-19; 20 en el grupo estudio y el resto como grupo control. Recibieron tratamiento con Jusvinza 20 pacientes, según el protocolo cubano de actuación contra la COVID-19. De ellos 17 casos, con agravamiento de su estado clínico y de laboratorio mejoraron significativamente en la reducción de la hipoxia y de los parámetros ventilatorios, en comparación con los del grupo control, después de 10 días del tratamiento. Similares resultados se observaron en el presente estudio.

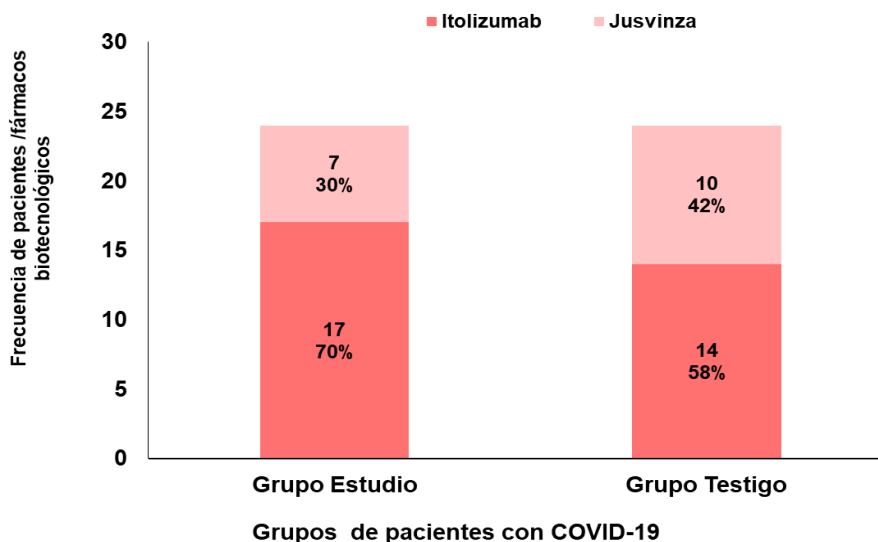


Fig. 3.2 Frecuencia de fármacos biotecnológicos de Cuba en el tratamiento de pacientes con COVID-19

Fuente: expedientes clínicos. Anexo 8

El tratamiento de la PT se decidió según las apreciaciones por parte del comité permanente de expertos en la evolución clínica y resultados de los marcadores inflamatorios en los 24 pacientes que integraron el grupo estudio.

Se comportó de la siguiente manera: 12 casos (50,0 %) mejoraron su estado clínico con una sesión de PT; con dos sesiones, 10 (41,6 %); se efectuaron cuatro sesiones a un paciente (4,16 %); y cinco sesiones a otro (4,16 %).

En conclusión, fueron realizadas un total de 41 PT para el tratamiento contra la COVID-19. (Fig. 3.3).

El paciente que requirió cuatro sesiones de PT, según el consenso del comité de expertos, se asoció a la enfermedad miastenia gravis; cinco sesiones se realizaron al paciente con estado epiléptico refractario, posible NORSE. Diversos reportes coinciden en la indicación de la terapia con plasmaféresis para estas enfermedades.^{8,197}

Lin *et al.*¹⁹⁸ coincidieron en la prescripción de la PT y la rápida mejoría clínica en los pacientes graves con el presente estudio, sin embargo, realizaron una pauta de tratamiento de tres sesiones continuas diarias de PT, con alto flujo por sesión, a una dosis de 6 L/h, durante siete días.

Otros autores señalaron que el intervalo entre sesiones y su número, generalmente se basa en la enfermedad subyacente y su curso clínico.^{71,74}

A diferencia de los estudios reportados por los mencionados autores, en la presente investigación, se realizaron entre una y dos sesiones de PT con un flujo adecuado por sesiones en el mayor porcentaje de los pacientes intervenidos, quienes lograron significativa recuperación clínica comprobada y en los resultados de los marcadores de laboratorios, a través de una pauta de tratamiento que permitió mayor permanencia en sangre de los fármacos biotecnológicos.

La autora coincide en la pertinencia de la cantidad de sesiones de PT según el estado clínico del paciente y la nueva enfermedad COVID-19.

De manera que es crucial la necesidad de una pauta de tratamiento para equilibrar los beneficios terapéuticos con los riesgos potencialmente asociados a un mayor número de sesiones de PT, por la pérdida de ciertas proteínas y elementos sanguíneos, por lo que consideró menos sesiones para mejor respuesta clínica en los pacientes.

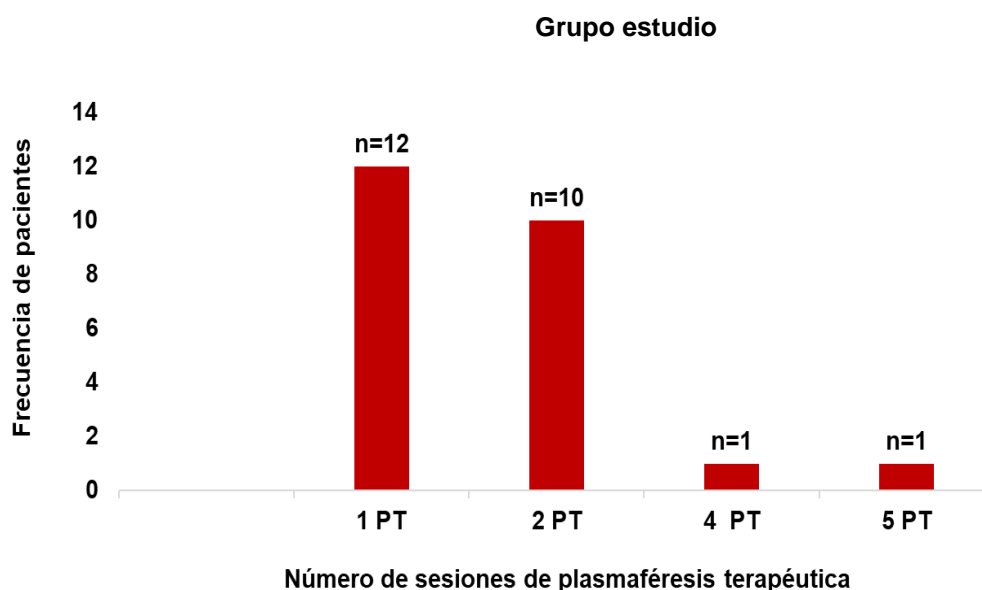


Fig. 3.3 Frecuencia de sesiones de PT en el tratamiento de la COVID-19

Fuente: cuaderno de recolección de datos. Anexo 9

El tratamiento con fármacos biotecnológicos cubanos, según el estado clínico de los pacientes del grupo estudio se relacionó con las sesiones de PT. (Fig. 3.4).

A propósito de los pacientes potencialmente graves tratados con Itolizumab, 7 requirieron una sesión y 6 dos sesiones; de los pacientes graves 2 recibieron una sesión, 1 dos sesiones y 1 cinco sesiones. En los pacientes potencialmente graves tratados con Jusvinza: 3 requirieron una sesión y 2 dos sesiones; en cuanto a los pacientes graves, 1 requirió 2 sesiones y 1 cuatro sesiones.

En el grupo testigo -tratados con los fármacos biotecnológicos- recibieron Itolizumab 10 de los pacientes potencialmente graves y 4 graves; Jusvinza 8 potencialmente graves y 2 graves. En ambos grupos de investigación prevaleció el uso del Itolizumab, con una tendencia más elevada en el grupo estudio.

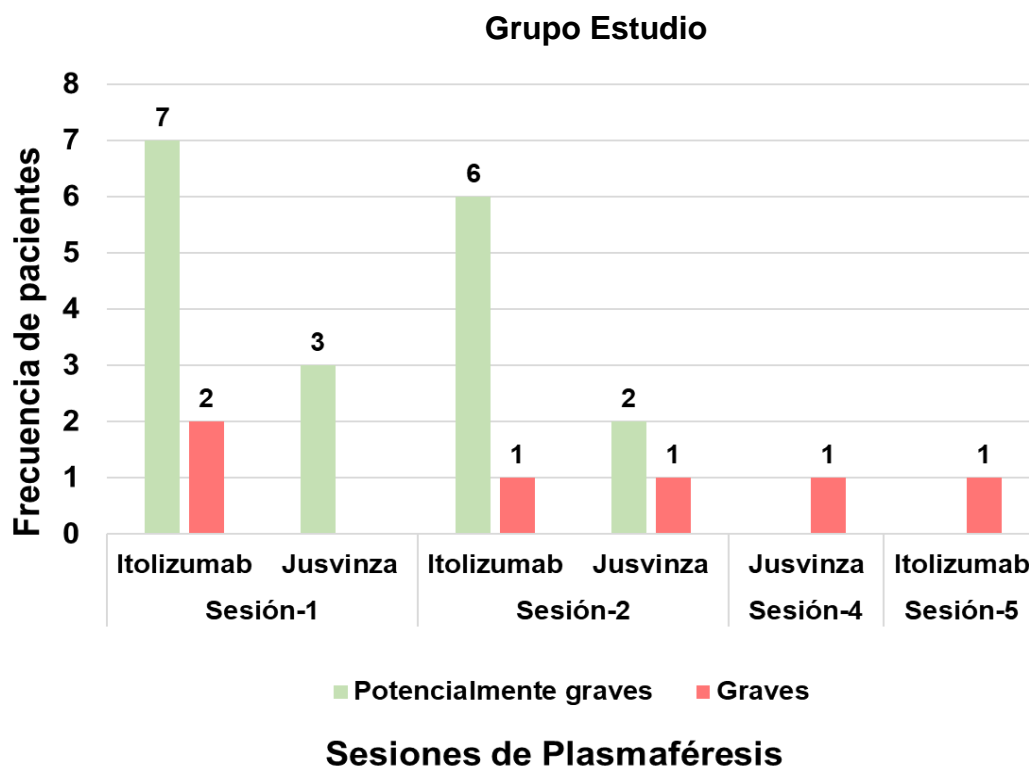
De modo similar, Keith *et al.*¹⁹⁹ declararon la PT como potencial tratamiento y conveniente en la mitigación de una tormenta de citoquinas, inflamación, disfunción endotelial y disfunción de la coagulación en pacientes críticos con COVID-19.³⁰

Los resultados investigativos de otros autores plantean lo necesario de disponer la PT en la duración y cantidad correctas para monitorear la posible eliminación

de fármacos de terapias específicas, y seguir el resultado del tratamiento. Por eso, en la sepsis se demostró que tanto el momento como la gravedad de la enfermedad son importantes para el efecto favorable de la PT.²⁰⁰

En tal sentido, los resultados del presente estudio guardan relación con los criterios de Pourahmad *et al.*,²⁰¹ al referirse que la PT se superpone a la eliminación o dilución de los fármacos antivirales o corticosteroides; aunque posee efectos antiinflamatorios sugirieron que los medicamentos se prescriban después de la PT.

Se encontraron coincidencias con la revisión de Romeu *et al.*,²⁰² ellos señalaron que en Cuba el anticuerpo monoclonal Itolizumab y el péptido CIGB 258 (Jusvinza) como tratamientos en los pacientes graves con COVID-19 actúan en la fase de la enfermedad donde se amplifican los mecanismos de respuesta innata.



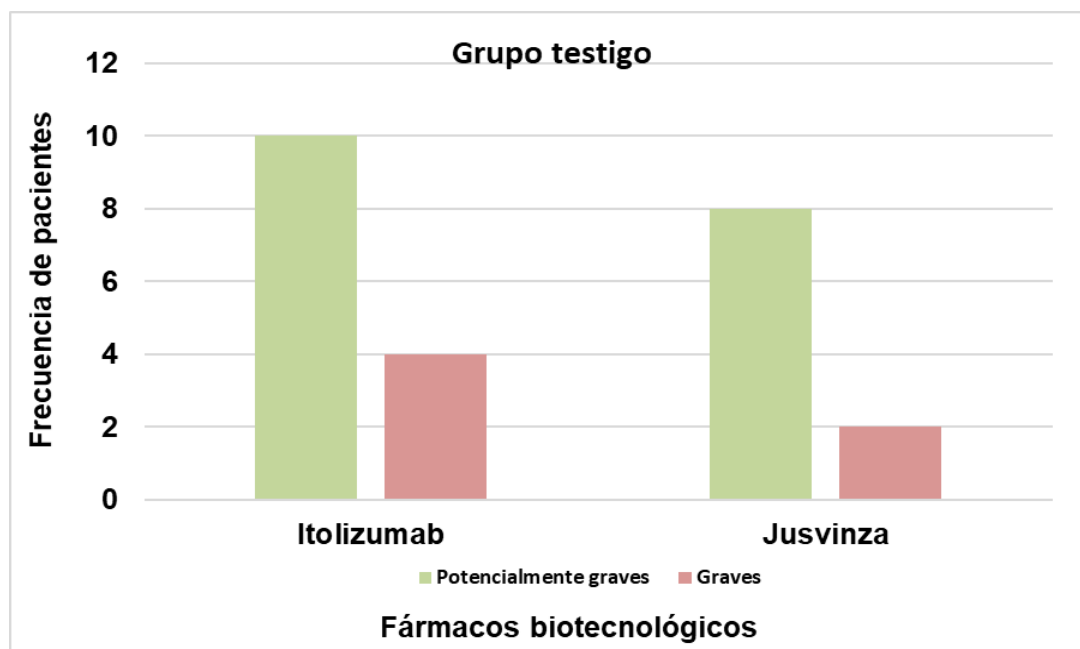


Fig. 3.4 Frecuencia de pacientes según estado clínico en la COVID-19 con fármacos biotecnológicos

Fuente: expedientes clínicos, Anexo 10

3.2.1. Marcadores clínicos

En la presente investigación se encontró que en el grupo estudio, el 50 % de los pacientes potencialmente graves iniciaron el tratamiento con PT entre los cinco y seis días, y el 27,8 % entre los siete y ocho días de ingreso. En relación con los pacientes graves de este mismo grupo, el 50 % lo empezaron entre los siete y ocho días, y el 33 % lo inició el noveno día. En el estudio se encontró pertinente que el mayor porcentaje de los pacientes comenzó tempranamente con el tratamiento de la PT y los fármacos biotecnológicos.

Por su parte, en el grupo testigo los pacientes potencialmente graves mostraron un comportamiento similar a los pacientes potencialmente graves del grupo estudio: el 55,6 % iniciaron el tratamiento con los fármacos a los cinco y seis días, y el 27,8 % entre el séptimo y octavo días del ingreso. Sin embargo, en el grupo testigo, el 100 % de los pacientes graves habían iniciado el tratamiento entre el séptimo y octavo días de ingreso. (Fig. 3.5).

Alves Cunha *et al.*²⁰³ hallaron que la COVID-19 resulta de procesos fisiopatológicos que se interrelacionaron fenotípicamente en la evolución de la enfermedad en tres etapas con su respectiva caracterización clínica y exámenes de laboratorios: en el estadio I (fase temprana), seguida por el estadio II (fase pulmonar) y por último el estadio III (fase hiperinflamatoria). En vista que los pacientes pueden inicialmente parecer relativamente estables, señalaron que a menudo se deterioran con la presencia de hipoxia grave, en un intervalo de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la fase hiperinflamatoria con la aparición del ARDS aproximadamente de 8 a 12 días; algo similar ocurrido en la presente investigación.

Otros autores evidenciaron que desde que el virus invade el organismo en la fase hiperinflamatoria, ocurre un aumento exagerado de los marcadores de inflamación e inicio de la respuesta inflamatoria sistémica, aparecen los primeros signos de insuficiencia respiratoria y el síndrome de distrés respiratorio agudo, donde la fase hiperinflamatoria se consumaría después de los 15 días por inflamación severa con falla respiratoria (ARDS) y progresión a falla multiorgánica.²⁰⁴

Como resultado se halló una aproximación con los estudios descritos por Lu *et al.*,²⁰⁵ quienes comprobaron que la compensación del tiempo medio de la aparición de la fase hiperinflamatoria hasta el ingreso en cuidados intensivos, fue de 9,5 a 10,5 días aproximadamente entre el 7 % y el 10 % en pacientes graves/críticos, y con una mortalidad de alrededor del 1 % al 2 %, lo cual varió geográficamente en diferentes áreas del mundo.

A criterio de la autora, la identificación de las etapas de la enfermedad permitió comprender la importancia de la fase III hiperinflamatoria para la aplicación del diseño de la pauta específica de tratamiento con la PT.

Estos hallazgos explican que la enfermedad es dinámica y el tratamiento también lo debe ser, por lo que corresponde ser guiado por los aspectos fisiopatológicos. En tal sentido, la opción fue la terapia guiada por el proceso inflamatorio, el cual finalmente es el causante de las complicaciones de la COVID-19.

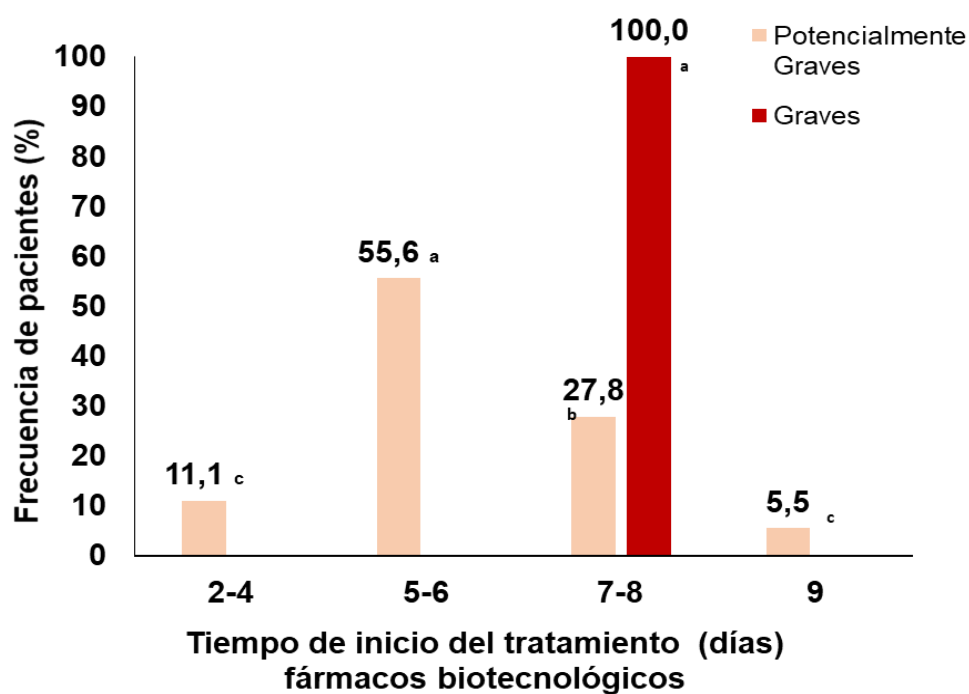
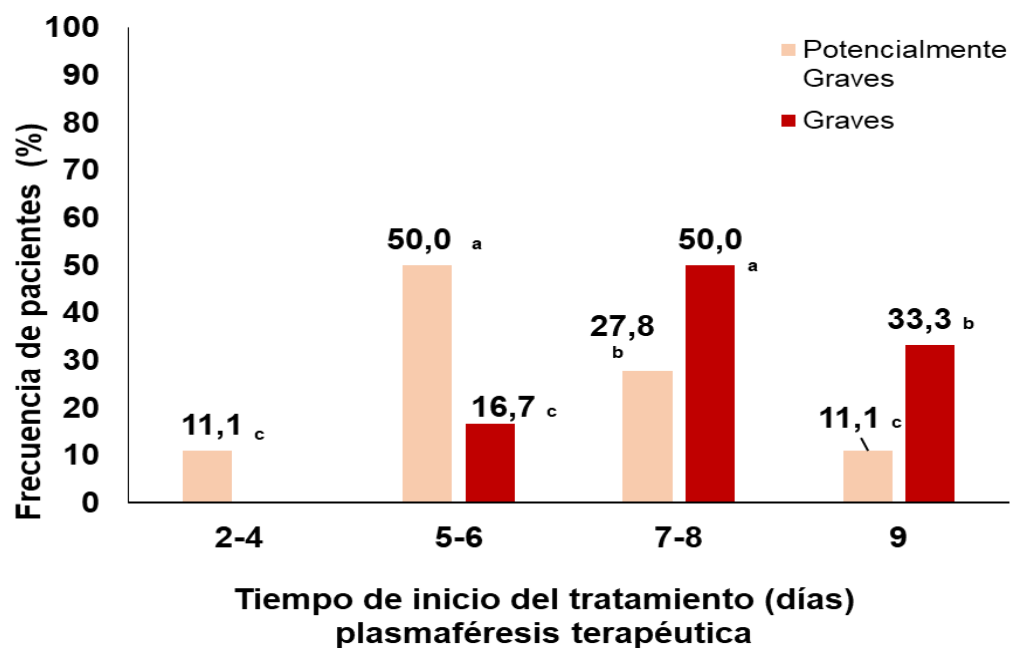


Fig. 3.5 Frecuencia de los pacientes en el inicio del tratamiento con plasmaféresis terapéutica y fármacos biotecnológicos
Fuente: expedientes clínicos, Anexo 11

El análisis de las variables clínicas -descritas en la Tabla 3.4- se evaluó en dos momentos: al inicio y final, tanto en el grupo estudio con la terapia de la PT como en el grupo testigo con los fármacos biotecnológicos para ambos estados clínicos de los pacientes.

En el grupo estudio de pacientes potencialmente graves y graves, -que recibieron PT- la variable temperatura presentó una evolución favorable con disminución significativa expresada por la mediana \pm desviación estándar ($38,63 \pm 0,38$ y $36,50 \pm 0,10$) y ($38,91 \pm 0,40$ y $36,11 \pm 0,90$) respectivamente, ($p=0,01$). Similares se comportaron los cambios estadísticos en el grupo testigo ($38,53 \pm 0,33$ y $36,81 \pm 0,31$) y ($38,93 \pm 0,14$ y $36,98 \pm 0,32$) para ambos estados clínicos de los pacientes ($p=0,04$).

En la relación PaO_2/FiO_2 , en el grupo estudio se observó, después de las sesiones de PT, que los pacientes incrementaron significativamente sus valores: en los potencialmente graves ($154,38 \pm 17,19$ y $200,85 \pm 16,74$) en los graves ($124,00 \pm 28,94$ y $198,47 \pm 31,71$) ($p=0,0021$) y alcanzaron recuperar la oxigenación. Sin embargo, en relación con el grupo testigo, se identificó una recuperación menor y más lenta en los valores de este indicador para ambos estados clínicos ($169,94 \pm 19,97$ y $189,33 \pm 8,62$) y ($128,00 \pm 19,98$ y $170,33 \pm 8,63$) ($p=0,01$).

Se observó que el efecto de la PT en los 19 pacientes del grupo estudio con ventilación mecánica no invasiva (VMNI) resultó significativo para la recuperación de la oxigenación; similares fueron los resultados con los cinco pacientes graves en ventilación mecánica invasiva (VMI) los que fueron extubados, pasaron gradualmente a VMNI y, por último, a oxígeno suplementario ($p=0,001$).

Aun así, los 18 pacientes potencialmente graves del grupo testigo en VMNI, después de los siete días que recibieron tratamiento con los fármacos biotecnológicos cubanos, 17 de ellos mejoraron y se les administró oxígeno suplementario ($p=0,031$). Un paciente no se recuperó clínicamente y falleció. Asimismo, a los 10 días de tratamiento con los fármacos, los 6 pacientes graves del grupo testigo que se encontraban con VMI, fueron extubados y 3 de ellos pasaron a VMNI hasta que alcanzaron mejorar la ventilación y permanecieron con

oxígeno suplementario ($p=0,049$), los otros 3 pacientes agravaron su estado clínico, no fue favorable la respuesta al tratamiento.

En la evaluación de la disfunción orgánica se observó que los 6 pacientes graves del grupo estudio tuvieron un score SOFA de 2 como punto de corte óptimo, lo que demostró al menos un órgano con disfunción moderada o grave como se presentó en los dos pacientes: uno con miastenia gravis y el otro NORSE. Este nivel de disfunción orgánica mejoró significativamente ($2,00\pm0,0$ y N/R) ($p=0,001$) después de recibir las sesiones del tratamiento con la PT; incluso se habían observado más gravemente enfermos -según el score SOFA- en comparación con el grupo testigo, antes de recibir el tratamiento con la PT.

Mientras que, 3 de los 6 pacientes graves del grupo testigo –se analizaron el inicio y final del tratamiento con los fármacos- tuvieron una recuperación significativa, registrada en el score SOFA, ($1,50\pm0,50$ y N/R) ($p=0,001$), mientras los otros 3 empeoraron su estado clínico y no fue favorable la respuesta al tratamiento.

Del mismo modo, se encontraron similares resultados en los estudios realizados por Memish *et al.*,²⁰⁶ en cuanto a la disminución significativa de la disfunción orgánica, expresada en los biomarcadores inflamatorios determinados por el score SOFA en los pacientes que recibieron la intervención con PT, en comparación con el grupo control. Los resultados demostraron que la PT se asoció con tasas de extubación más altas que en el grupo control (73 % vs 20 %; $p = 0,018$) y los pacientes con PT se recuperaron en 14 días; mientras los del grupo control a los 28 días.

De hecho, en la presente investigación se coincide con los estudios del Hospital Militar “Rawalpindi” de los Emiratos de Pakistán por los autores Jamil *et al.*²⁰⁷ quienes observaron en 90 pacientes ingresados, que después de la última sesión de PT: 44/90 (48,8 %) pacientes ventilados, 38/90 (42,2 %) fueron extubados y recuperados, mientras que 6/90 (6,6 %) continuaron con VM.

De manera similar, Sánchez *et al.*²⁰⁸ en el Hospital Militar de Ejército “Comandante Manuel Fajardo Rivero” de Villa Clara identificaron los predictores clínicos y de laboratorio de la COVID-19 para pacientes graves. Ellos analizaron

las características clínicas y hemoquímicas de 96 pacientes: 18 pacientes graves (graves y críticos) y 78 no graves (síntomas leves-moderados) con el fin de identificar los parámetros más relevantes para predecir la gravedad de la enfermedad.

De esta forma encontraron, entre los marcadores clínicos: el 33,33 % de los pacientes graves con fiebre, y en los no graves igual porcentaje. Asimismo, estos autores refirieron en el grupo de pacientes graves el 20,50 % con necesidades de ventilación mecánica invasiva con valores de $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg y en los no graves, el 83,30 %.

Puede agregarse que, estos autores hicieron uso de un nomograma como aplicación práctica del modelo de regresión logística para la predicción del riesgo de empeoramiento con la identificación de las condiciones clínicas y de biomarcadores, como posible ayuda a los médicos para lograr una respuesta más eficaz en la evolución del estado del paciente.

A criterio de la autora, se observó que en los pacientes del grupo estudio, antes del tratamiento con la PT, sus condiciones clínicas eran más desfavorables que las registradas en el grupo testigo, lo que coincide con los estudios ya analizados de otros autores,^{206,207} en la prescripción de la PT.

En función de lo planteado, señala que después del tratamiento con la PT, en el grupo estudio hubo una recuperación significativa en la relación PO_2/FiO_2 , variable analizada por su importancia para la recuperación de la oxigenación que influyó en la evolución y gravedad de los pacientes enfermos con COVID-19; en comparación con el grupo testigo, en el cual se observó la recuperación después de los 10 días del inicio de la terapia con los fármacos biotecnológicos.

Con su investigación, la autora confirmó que la PT favorece eliminar factores procoagulantes, dados por la presencia de microtrombos en la sangre y rigidez en el endotelio de los vasos sanguíneos, lo que reduce la viscosidad sanguínea y mejora la función endotelial, a su vez, al corregir el flujo sanguíneo y reducir la coagulación, beneficia la microcirculación pulmonar y la oxigenación para este tipo de condición clínica de los pacientes.

En general, en opinión de la autora, la PT se consideró estar asociada con mejor recuperación clínica y menos tiempo en ventilación mecánica (VM).

Tabla 3.4 Índices clínicos de los pacientes

Variables	Clasificación	Grupo estudio		Sig. p ≤0,05	Grupo testigo		Sig. p ≤0,05
		Inicio (n=24)	Final (n=24)		Inicio (n=24)	Final (n=24)	
Temperatura	Potencialmente grave	38,63±0,38	36,50±0,10	0,01	38,53±0,33	36,81±21,31	0,04
	Grave	38,91±0,40	36,11±16,90		38,93±0,14	36,98±17,32	
PaO ₂ /FiO ₂	Potencialmente grave	154,38±17,19	200,85±16,74	0,0021	169,94±19,97	189,33±8,62	0,01
	Grave	124,00±28,94	198,47±31,71		128,00±19,98	170,33±8,63	
Ventilación mecánica invasiva	Potencialmente grave	N/R	0	-	0	0	0,049
	Grave	5	0		6	3*	
Ventilación mecánica no invasiva	Potencialmente grave	18	0	0,001	18	1*	0,031
	Grave	1	0		0	0	
score SOFA	Potencialmente grave	N/R	N/R	0,001	N/R	N/R	0,001
	Grave	2,00±0,0	N/R		1,50±0,50	N/R	
Respuesta no favorable al tratamiento	Potencialmente grave	N/R	0	-	N/R	1	-
	Grave	N/R	0		N/R	3	

Mediana ± desviación estándar, Chi-cuadrado X²

Nota: *el valor está calculado en base a 20, por fallecer cuatro pacientes, N/R: no refiere valor. Fuente: expedientes clínicos.

En la relación PaO₂/FiO₂ en pacientes con COVID-19 se analizaron los grupos estudio y testigo de manera diferente: el grupo estudio se evaluó mediante sesiones de PT, mientras que el grupo testigo se midió a través del tiempo del tratamiento con fármacos biotecnológicos cubanos, como muestra la Figura 3.6.

Se observó lo siguiente: los pacientes del grupo estudio, antes de la PT en relación PaO₂/FiO₂ ≤ 124 mmHg y después de las 72 horas de la primera sesión de PT, mejoraron los valores de la relación PaO₂/FiO₂ >173,66 mmHg.

A su vez, los 12 pacientes que recibieron una segunda sesión de PT, después de las 72 horas mostraron una recuperación muy significativa en la relación PaO₂/FiO₂ a >189,85 mmHg y alcanzaron mejorar la ventilación, según significación para las pruebas no paramétrica de Friedman-Wilcoxon (p≤0,05).

Lo mismo ocurrió con los pacientes que necesitaron una cuarta y quinta sesiones de PT, después de las 48 horas mejoraron los valores en la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \geq 200,85$ mmHg; fueron extubados y progresivamente se recuperaron hacia lograr la administración de oxígeno suplementario.

Aun así, en los pacientes del grupo testigo -con el tratamiento de los fármacos biotecnológicos- se observó a los siete días una mejoría en la oxigenación con recuperación de la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \geq 173,25$ mmHg, excepto en uno de los pacientes que empeoró su estado clínico y falleció, en cuanto a los 10 días de tratamiento con los fármacos fue más significativa el rescate de la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 189,33$ mmHg que posteriormente llevó a la extubación de la VMI, sin embargo, otros tres pacientes agravaron su estado clínico y fallecieron.

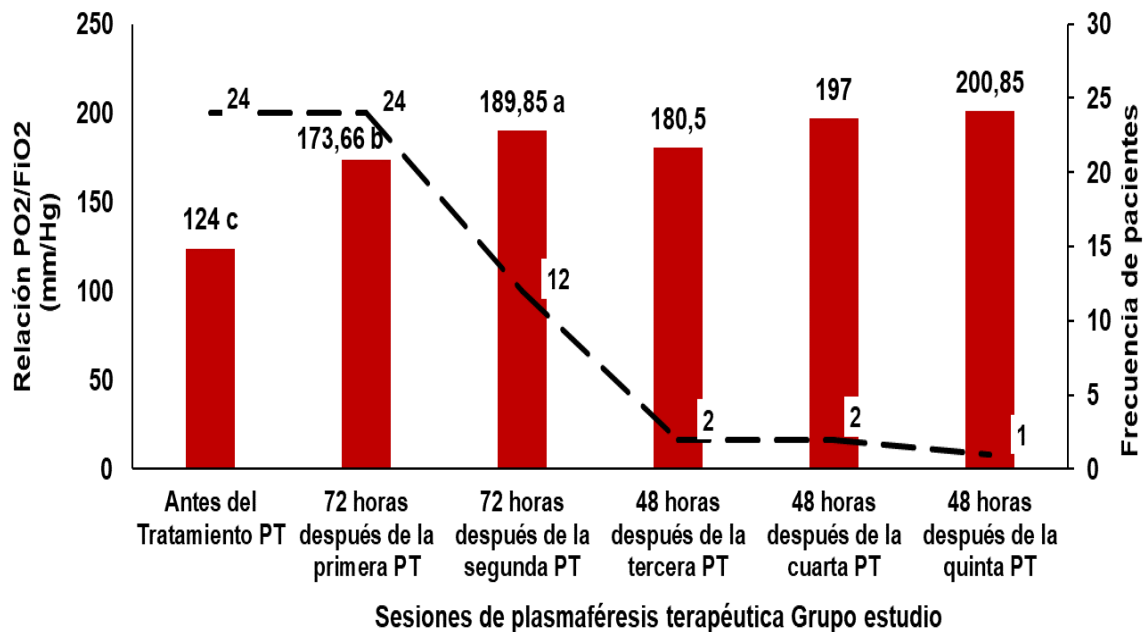
Puede agregarse que los resultados anteriormente descritos se asemejan con los encontrados por Faqih *et al.*²⁰⁹ en la Ciudad Médica Rey Saud (Riad, Arabia Saudí), en un ensayo clínico de pacientes en la UCI con COVID-19 potencialmente mortal: registraron 87 pacientes -dos grupos- $n=43$ pacientes recibieron PT y $n=44$ pacientes con tratamiento estándar, se comparó la capacidad de destetar de la VMI con relación a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$; resultó >150 vs ≤ 150 dentro de las 24 horas posteriores a la última sesión de PT. Estos autores, en el análisis post hoc, revelaron una reducción significativa en la puntuación SOFA para los pacientes con PT ($p < 0,05$); encontraron que en pacientes críticamente enfermos con COVID-19, la adición de PT a la terapia estándar en la UCI se asoció con la recuperación clínica más rápida, y sin aumento de la mortalidad en 35 días.

La autora refiere que los efectos del tratamiento con PT en los pacientes se mostraron en el control de los síntomas y en la mejoría del estado clínico al iniciarse la recuperación de los valores en la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ más rápido, -después de las 72 horas de la primera sesión de PT- con una aproximación clínicamente aceptable en correspondencia con los pacientes del grupo testigo.

Al respecto la autora comprobó que la PT tiene varios efectos beneficiosos en relación con la función pulmonar y la transferencia de oxígeno en los pulmones, al

eliminar ciertos componentes del plasma: anticuerpos, citocinas proinflamatorias y profibróticas, las que depositadas en el tejido pulmonar causan inflamación con respuesta inmunitaria excesiva y contribuyen a la disfunción pulmonar en pacientes graves.

La PT permitió reducir la inflamación y modular la respuesta inmunitaria excesiva, y a su vez, favoreció la microcirculación pulmonar, aumentó el intercambio gaseoso en los pulmones lo que contribuyó a una mejor oxigenación y ayudó a recuperar la función respiratoria en los pacientes con COVID-19.



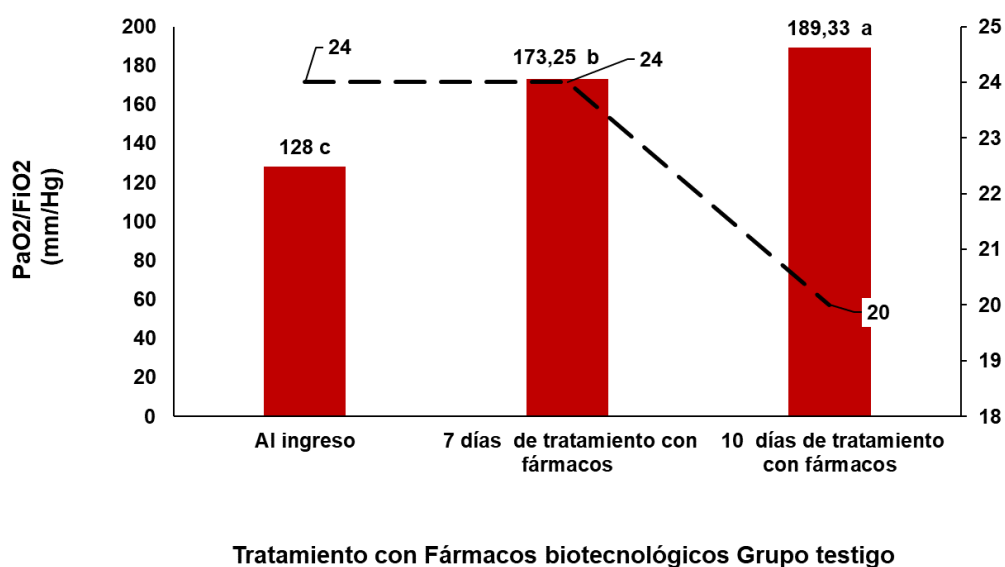


Fig. 3.6 Evaluación de la relación PaO₂/FiO₂ en pacientes con COVID-19
Desviación Estándar (DE), Prueba no paramétrica de Friedman-Wilcoxon para $p \leq 0,05$, Fuente: expedientes clínicos, Anexo 12

3.2.2 Marcadores inflamatorios

En la Tabla 3.5 se analizaron las variables: LDH, dímero D, ferritina, enzimas hepáticas (TGP y TGO) y la proteína C reactiva en relación con los pacientes potencialmente graves y graves que recibieron tratamiento con la PT para el grupo estudio, y los que se trataron con fármacos biotecnológicos en el grupo testigo.

Los marcadores inflamatorios se caracterizaron por presentar una disminución de los valores alcanzados después de la aplicación de las sesiones de tratamiento con la PT. Esto se correspondió con que la PT disminuyó significativamente el estado inflamatorio en el grupo estudio por la LDH, tanto en los pacientes potencialmente graves (inicio: $378,15 \pm 10,06$ y final: $329,00 \pm 4,90$) como los graves ($410,13 \pm 47,17$ y $302,00 \pm 23,23$) ($p=0,01$). En el grupo testigo la LDH se comportó en los pacientes potencialmente graves ($381,60 \pm 25,71$ y $345,16 \pm 24,63$; $p=0,031$) y los graves se alcanzaron menores resultados en los valores de referencias ($401,73 \pm 57,13$ y $398,01 \pm 16,97$; $p=0,042$).

Con respecto al dímero D la respuesta al tratamiento con la PT en los pacientes del grupo estudio, tanto en los potencialmente graves y graves fue muy significativa ($1,058 \pm 0,10$ y valor normal; $p=0,001$); ($1,20 \pm 0,38$ y valor normal; $p=0,001$); este marcador inflamatorio fue el que se recuperó más rápido a sus valores normales entre los analizados. En cambio, el grupo testigo se comportó el dímero D en los pacientes potencialmente graves ($0,421 \pm 0,11$ y $0,676 \pm 0,13$; $p=0,950$) y los graves ($1,213 \pm 0,33$ y $0,813 \pm 0,12$; $p=0,037$); tales resultados mostraron que no fue significativamente asociativa en los valores de la muestra después del tratamiento con los fármacos, según la significación por la forma tradicional del Chi cuadrado (X^2) respaldado por la mediana.

De modo que la ferritina registró una disminución significativamente asociativa a la reducción del estado inflamatorio con el tratamiento de la PT para el grupo estudio en los pacientes potencialmente graves, ($351,01 \pm 138,10$ y $279,03 \pm 65,56$) como en los graves ($487,47 \pm 103,22$ y $227,00 \pm 58,28$) ($p=0,006$). Pero en el grupo testigo se comportó en los pacientes potencialmente graves ($271,11 \pm 113,81$ y $350,04 \pm 128,46$; $p=0,004$) y en los graves ($418,01 \pm 111,82$ y $469,00 \pm 15,71$; $p=0,003$) con diferentes grados de significación.

En las enzimas hepáticas (TGP y TGO) se identificó una reducción muy significativamente asociativa de sus valores, en mejor respuesta al tratamiento con la PT. En el grupo estudio ($p=0,001$): los resultados obtenidos para la TGP, en los pacientes potencialmente graves fueron ($110,23 \pm 3,57$ y $49,03 \pm 0,74$) ($p=0,003$), y graves ($116,71 \pm 18,69$ y $47,01 \pm 7,96$) ($p=0,003$).

Para la TGO hubo resultados muy significativos en los pacientes potencialmente graves ($98,56 \pm 5,87$ y $42,01 \pm 0,74$) ($p=0,001$), y en los graves ($105,07 \pm 25,66$ y $47,02 \pm 7,96$) ($p=0,001$) hasta lograr registros próximos a valores normales.

Al contrario los resultados obtenidos por el grupo testigo para la TGP y TGO fueron menos significativamente asociativas entre los valores de la muestra en el inicio y final del tratamiento con los fármacos: en cuanto a la TGP, los resultados en los pacientes potencialmente graves fueron ($71,64 \pm 7,11$ y $54,30 \pm 7,39$) ($p=0,042$) y los graves ($82,11 \pm 28,03$ y $56,04 \pm 12,85$) ($p=0,003$); del mismo modo

resultó para la TGO en los pacientes potencialmente graves ($48,46 \pm 4,76$ y $57,36 \pm 7,39$) ($p=0,035$) y los graves ($98,33 \pm 13,45$ y $69,64 \pm 42,85$) ($p=0,002$).

Con respecto a la proteína C reactiva: como resultado demostró un registro progresivo de reducción significativamente asociativa de sus valores, después del tratamiento con la PT en los pacientes potencialmente graves ($9,09 \pm 2,27$ y $4,20 \pm 1,71$) como los graves ($8,56 \pm 1,77$ y $4,55 \pm 1,97$) ($p=0,001$) del grupo estudio. A diferencia del grupo testigo se comportó en los pacientes potencialmente graves ($5,1 \pm 0,65$ y $6,92 \pm 1,39$; $p=0,049$) y los graves ($6,92 \pm 0,56$ y $8,5 \pm 1,31$; $p=0,038$) sin lograr valores de referencia normal.

Se hallaron coincidencias en la investigación que se realizó en el Hospital de San Raffaele, en Milán, Italia por Ciceri *et al.*²¹⁰ quienes encontraron datos predictores tempranos de análisis clínicos y marcadores inflamatorios en pacientes con COVID-19; lo asociaron a la LDH, ferritina, enzimas hepáticas, proteína C reactiva, entre otros. A su vez, constataron alteraciones de hipercoagulabilidad, con dímero D cuantitativo mayor de $1,5 \mu\text{g/ml}$.

En forma similar, señalaron que la mayoría de los pacientes con COVID-19 tienen una condición de hipercoagulación caracterizada por el aumento de los niveles de dímero D, el tiempo de protrombina y fibrinógeno.

En un estudio del Hospital Universitario de Heidelberg, Alemania, describieron que durante la PT se observó una reducción sorprendente de los marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (-47% , $p=0,0078$), la interleucina 6 (-74% , $p=0,0078$) y una reducción significativa de la ferritina (-49% , $p=0,0078$), LDH (-41% , $p=0,0078$) seguido del dímero D (-47% , $p=0,016$) en los pacientes que recibieron al menos una PT.⁸⁷

Otros investigadores^{54,79} encontraron una relación asociativa entre la elevación del dímero D y la actividad de la IL-6, con descompensación en los marcadores inflamatorios, lactato deshidrogenasa (LDH) $> 400 \text{ UI/L}$, Ferritina sérica $> 400 \text{ ng/ml}$; y más altos los resultados en las enzimas hepáticas TGP $> 46 \text{ UI/L}$, TGO $> 49 \text{ UI/L}$ y en la proteína C reactiva $> 6 \text{ mg/l}$.

Al mismo tiempo, observaron que la PT disminuyó significativamente los biomarcadores inflamatorios, entre ellos: el dímero D, las enzimas hepáticas, la proteína C reactiva, LDH, ferritina y citocinas proinflamatorias, lo que contribuyó a mejorar el estado clínico y los resultados del laboratorio de los pacientes con COVID-19.

En otras palabras, estos autores sugirieron que el beneficio potencial de la PT en los resultados de los pacientes con COVID-19 sería superior si se utilizara antes de la aparición de la falla orgánica multisistémica.^{211,212}

De esta manera, la autora afirma que las enzimas hepáticas, la proteína C reactiva, la ferritina y la LDH son sustancias que están relacionadas con la función del hígado, la inflamación y la presencia de hierro en el cuerpo. El dímero D por otro lado, está asociado comúnmente con la coagulación sanguínea.

Al llegar a este punto, refiere que en ciertos componentes del plasma sanguíneo, como las proteínas y otros factores de coagulación, el hígado desempeña un papel crucial en la síntesis y producción de estas sustancias. Después de la PT, el hígado aumenta su actividad para producir y liberar más de estos componentes en el plasma sanguíneo, asimismo restaurar el equilibrio.

Esta autora asume que es lógico en el proceso de la PT, la influencia de la tasa de flujo sanguíneo, por la rapidez con la que ciertos biomarcadores se eliminan y se reponen; en cuanto al tiempo que se tarda en recuperar los componentes eliminados, puede variar según la situación clínica específica del paciente y de la frecuencia con la que se realiza la PT.

En general, el cuerpo puede reponer gran parte de los componentes eliminados en cuestión de días o semanas. Sin embargo, en algunos casos, puede llevar más tiempo. Se concibe, también, por el proceso de centrifugación, la selectividad y eficiencia en la eliminación de diferentes biomarcadores.

Tabla 3.5 Marcadores inflamatorios en pacientes con COVID-19

Variables	Clasificación	Grupo estudio		Sig. p ≤0,05	Grupo testigo		Sig. p ≤0,05
		Inicio (n=24)	Final (n=24)		Inicio (n=24)	Final (n=24)	
LDH	Potencialmente grave	378,15±10,06	329,00±4,90	0,010	381,60±25,71	345,16±24,63	0,031
	Grave	410,13±47,17	302,00±23,23	0,010	401,73±57,13	398,01±16,97	0,042
Dímero D	Potencialmente grave	1,058±0,10	V/N	0,001	0,421±0,11	0,676±0,13	0,950
	Grave	1,20±0,38	V/N	0,001	1,213±0,33	0,813±0,12	0,037
Ferritina	Potencialmente grave	351,01±138,10	279,03±65,56	0,006	271,11±113,81	350,04±128,46	0,004
	Grave	487,47±103,22	227,00±58,28	0,006	418,01±111,82	469,00±15,71	0,003
TGP	Potencialmente grave	110,23±3,57	49,03±0,74	0,003	71,64±7,11	54,30±7,39	0,042
	Grave	116,71±18,69	47,01±7,96	0,003	82,11±28,03	56,04±12,85	0,003
TGO	Potencialmente grave	98,56±5,87	42,01±0,74	0,001	48,46±4,76	57,36±7,39	0,035
	Grave	105,07±25,66	47,02±7,96	0,001	98,33±13,45	69,64±42,85	0,002
Proteína C reactiva	Potencialmente grave	9,09±2,27	4,20±1,71	0,001	5,1±0,65	6,92±1,39	0,049
	Grave	8,56±1,77	4,55±1,97	0,001	6,92±0,56	8,5±1,31	0,038
Respuesta no favorable al tratamiento	Potencialmente grave	N/R	0	-	N/R	1*	-
	Grave	N/R	0	-	N/R	3*	-

Mediana ± desviación estándar. Chi cuadrado (X^2) Nota: *el valor está calculado en base a 20 pacientes por fallecer 4. N/R: no refiere valor.

Fuente: expedientes clínicos

En la Fig. 3.7 se observa que los 24 pacientes del grupo estudio con PCR-RT positivos, resultaron negativos después de las 48 horas del primer proceder de PT; a diferencia del grupo testigo, donde se registraron con PCR-RT negativo a la COVID-19, al séptimo día en 19 de los pacientes en tratamiento con los fármacos biotecnológicos cubanos; mientras un paciente continuó con resultado positivo al PCR-RT.

Debe señalarse que, en sus estudios, Ma *et al.*²¹³ y Patidar *et al.*¹⁵³ expresaron que el efecto terapéutico beneficioso de la PT se fundamenta mediante uno de sus mecanismos al disminuir la carga viral, que se descarga al sistema retículoendotelial y mejora la depuración; elemento este en el que coinciden con la presente investigación, donde se constataron -en el grupo estudio- los resultados del PCR-RT negativo a la COVID-19 a las 48 horas de tratamiento.

Puede agregarse que, se identificó una próxima coincidencia con los resultados obtenidos en el grupo testigo en la experiencia de Lundgre *et al.*,²¹⁴ respecto al tratamiento de anticuerpos monoclonales, ellos señalaron que la variable primaria fue el cambio en la carga viral de SARS-CoV-2 al octavo día, luego del resultado positivo del test (PCR-RT) en tendencia sustancial hacia el aclaramiento viral.

La autora encontró muy significativo el resultado negativo a la detección de la COVID-19 por la prueba PCR-RT, después de realizada la primera sesión de la PT, porque permitió disminuir la carga viral en menor tiempo en los pacientes del grupo estudio.

Dentro de este marco, afirma la autora, en el caso de la COVID-19, la PT redujo la carga viral de varias maneras:

- Por eliminación de anticuerpos: el plasma contiene anticuerpos que se unen al virus del SARS-CoV-2 y facilitan su entrada en las células. Al eliminar estos anticuerpos, la PT ayudó a reducir la cantidad de virus que infectaron las células. Finalmente, se eliminó parte de la carga viral, lo que constituye un mecanismo de acción beneficioso del método de centrifugación que logró depurar partículas virales suficientemente grandes como el SARCoV-2 con un diámetro de 60-140 nm.
- Por eliminación de las citocinas inflamatorias: la PT redujo la inflamación y el daño tisular que la COVID-19 provoca, por una respuesta inflamatoria excesiva, conocida como tormenta de citocinas. Esta inflamación daña los tejidos y órganos.

La autora señaló que el tiempo necesario para que la PT reduzca la carga viral en pacientes con COVID-19 varía y depende de factores como la gravedad de la infección, la respuesta individual del paciente al tratamiento, la frecuencia y duración de las sesiones de PT.

En general, se necesitan varias sesiones para lograr una reducción significativa de la carga viral. Sin embargo, en esta investigación se demostró que la PT puede reducir la carga viral en tan solo unos días.

Es importante destacar que la PT logró ser un tratamiento eficaz para reducir la carga viral y mejorar los resultados en pacientes graves.

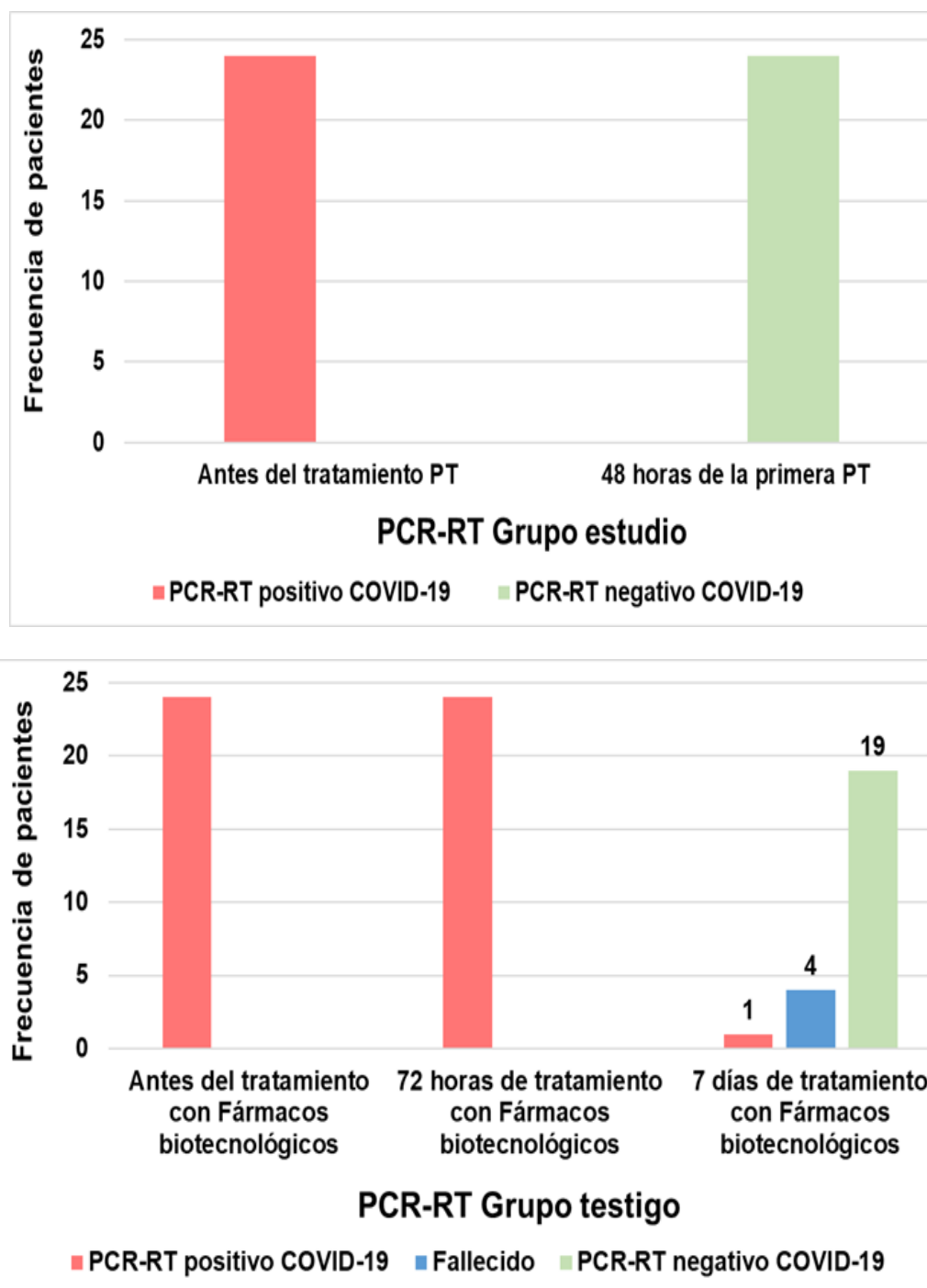


Fig. 3.7 Marcador inflamatorio PCR-RT en pacientes con COVID-19

Fuente: expedientes clínicos, Anexo 13

En la medida que en la presente investigación los marcadores inflamatorios LDH, dímero D, ferritina, TGP, TGO y proteína C reactiva en pacientes con COVID-19 fueron analizados al inicio y final de los tratamientos con PT en el grupo estudio, y con los fármacos biotecnológicos para el grupo testigo, y fue examinado el comportamiento de estas variables mediante los resultados después de cada sesión de PT en el grupo estudio, y por el tiempo de tratamiento con fármacos biotecnológicos cubanos en el grupo testigo, por ser el protocolo común utilizado en toda la muestra investigada. (Fig. 3.8)

En los pacientes potencialmente graves y graves del grupo estudio se observaron los valores de los biomarcadores inflamatorios en el orden de mejor respuesta al tratamiento con PT, por una reducción muy significativamente y sostenible a las 72 horas de la primera sesión, y a 48 horas de la segunda para los pacientes que necesitaron sesiones adicionales. En efecto, se destacaron el dímero D, enzimas hepáticas, la proteína C reactiva, y en último orden, la ferritina y LDH, según se logró en el grado de significación para la prueba de Friedman-Wilcoxon $p \leq 0,05$.

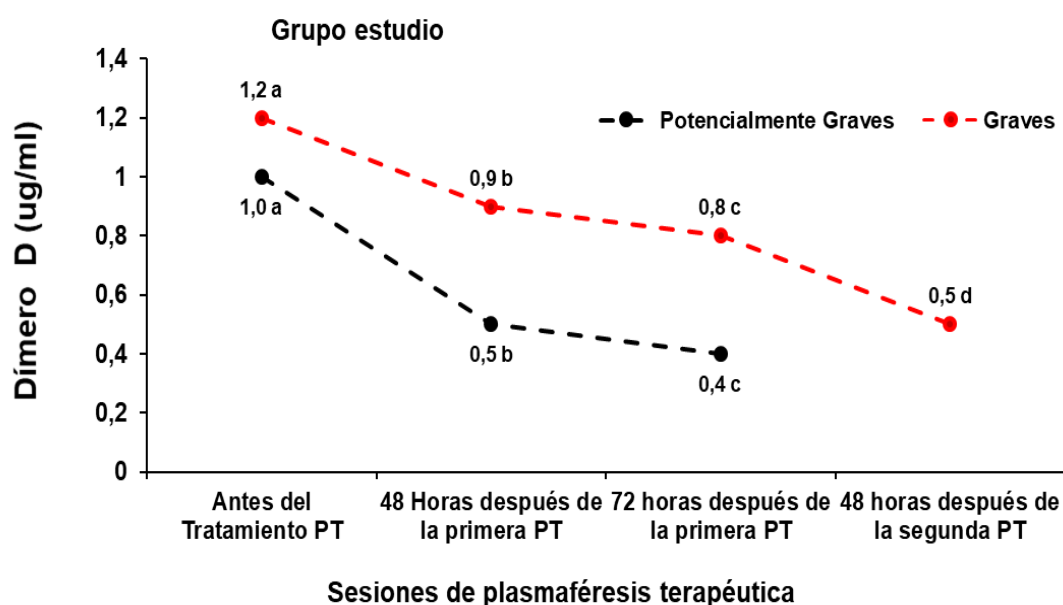
En cuanto a los pacientes del grupo testigo, para ambos estados clínicos se mostraron los resultados progresivos de reducción con asociación significativa de los valores en los marcadores inflamatorios entre el séptimo, y más evidente, en el décimo día de tratamiento con los fármacos biotecnológicos cubanos, al recuperarse gradualmente, a diferencia del grupo estudio; en el orden de mejor respuesta resultaron la LDH, enzimas hepáticas, dímero D, ferritina y por último la proteína C reactiva.

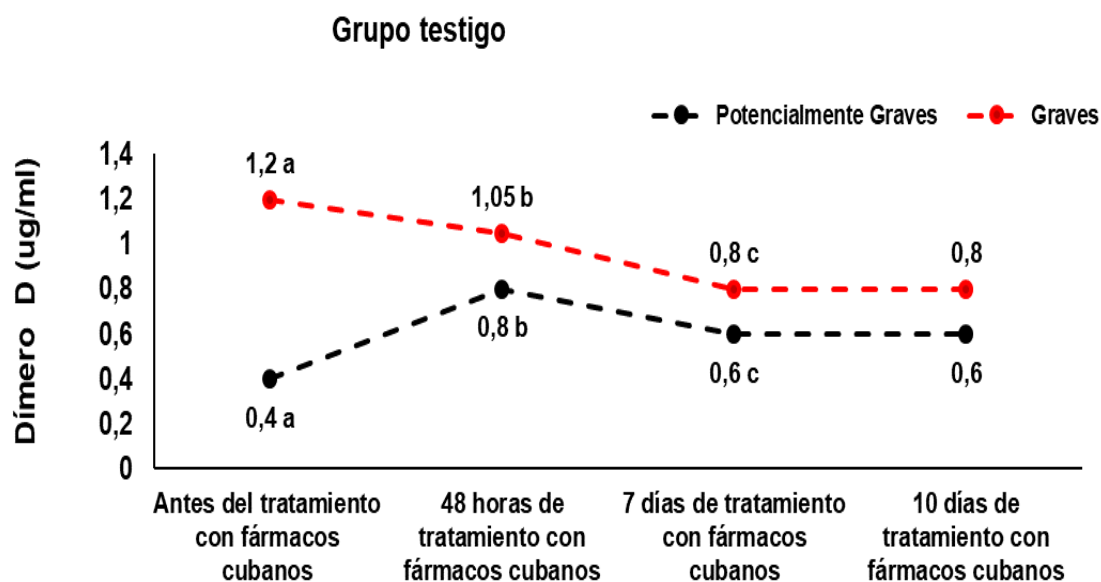
Existen estudios con similares resultados por Faqih *et al.*,²¹⁵ donde señalan que la PT reduce significativamente los biomarcadores inflamatorios; entre ellos, el dímero D, la proteína C reactiva, LDH, ferritina y enzimas hepáticas en comparación con el valor inicial, conjuntamente elimina citocinas como IFN γ , IL-3, IL-10, IL-1B, IL-6, IL-8 y TNF α , para mejorar la oxigenación y el curso clínico de la COVID-19 potencialmente mortal. El tratamiento con PT aplicado fue de un volumen de plasma diario -las sesiones duraron cuatro horas- hasta un máximo de cinco dosis según el escenario del caso clínico.

A criterio de la autora, en el tratamiento con la PT se observó una tendencia progresiva de los resultados, dada por el orden de la eliminación de las moléculas y la recuperación de los marcadores inflamatorios en menor tiempo. Después de la primera sesión de PT se vio un comportamiento positivo hacia los valores de referencia normal en los marcadores analizados en el grupo estudio.

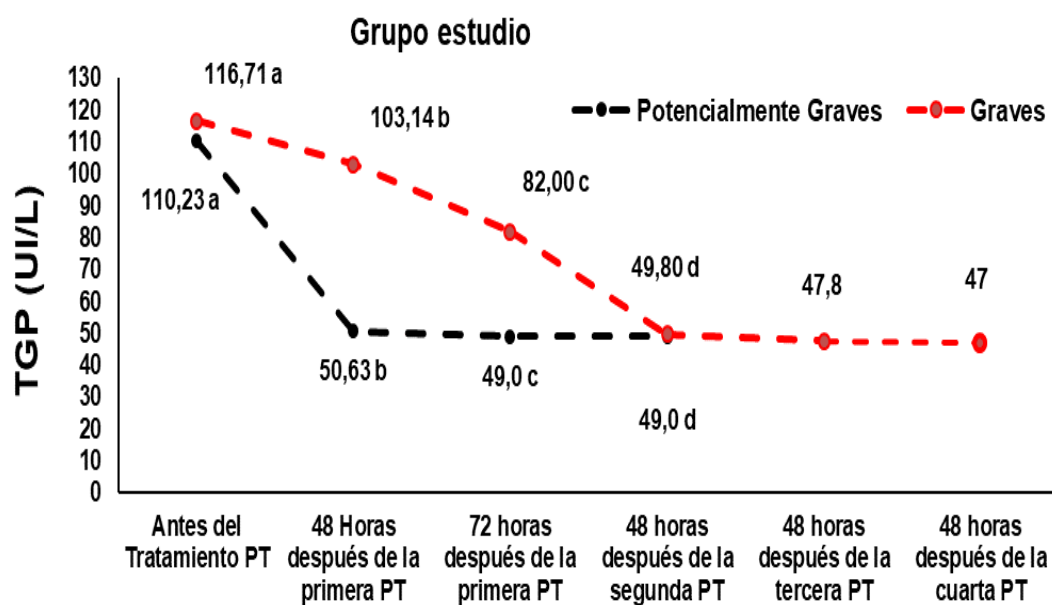
A continuación, afirma que sobre la base del análisis de los resultados, se encontró un orden de recuperación en los marcadores inflamatorios: en primer lugar, el dímero D, seguida de las enzimas hepáticas, la proteína C reactiva, la LDH, y por último, la ferritina. Al respecto alega que este comportamiento se relacionó con el peso molecular de los marcadores inflamatorios, donde el dímero D tiene un menor peso molecular (80 000 Da) y la ferritina es la de mayor peso (444 000 Da).

Por consiguiente, la autora refiere que la afinidad de las moléculas por las partículas en el proceso de centrifugación, influyó en el orden de eliminación de los marcadores inflamatorios, así como su interacción con las membranas celulares, el cual puede depurarse a través del método de centrifugación utilizado en el presente estudio; lo que llevó a la mejoría clínica de los pacientes con menor número de sesiones; razonamiento confirmado por lo apreciado en ellos y los criterios clínicos del comité de expertos.

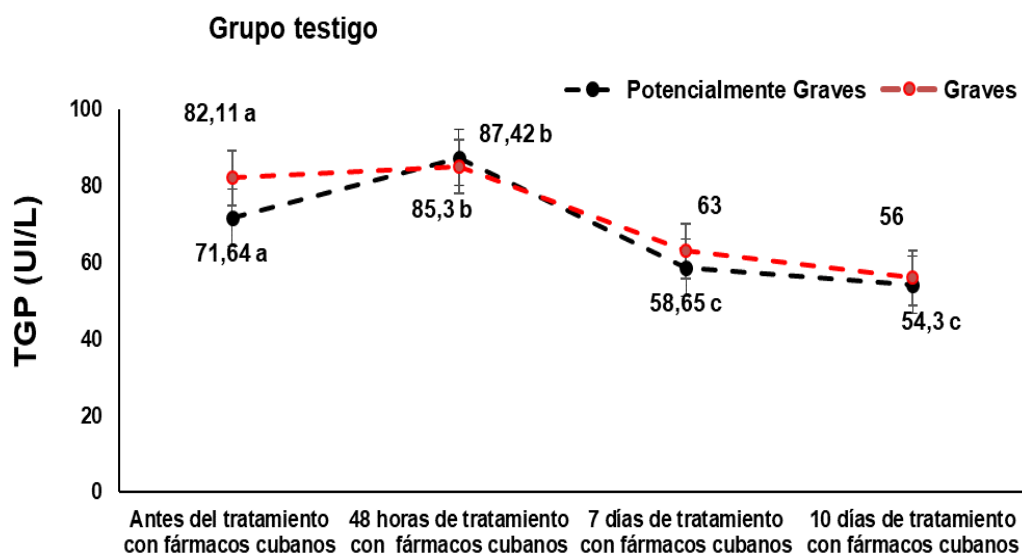




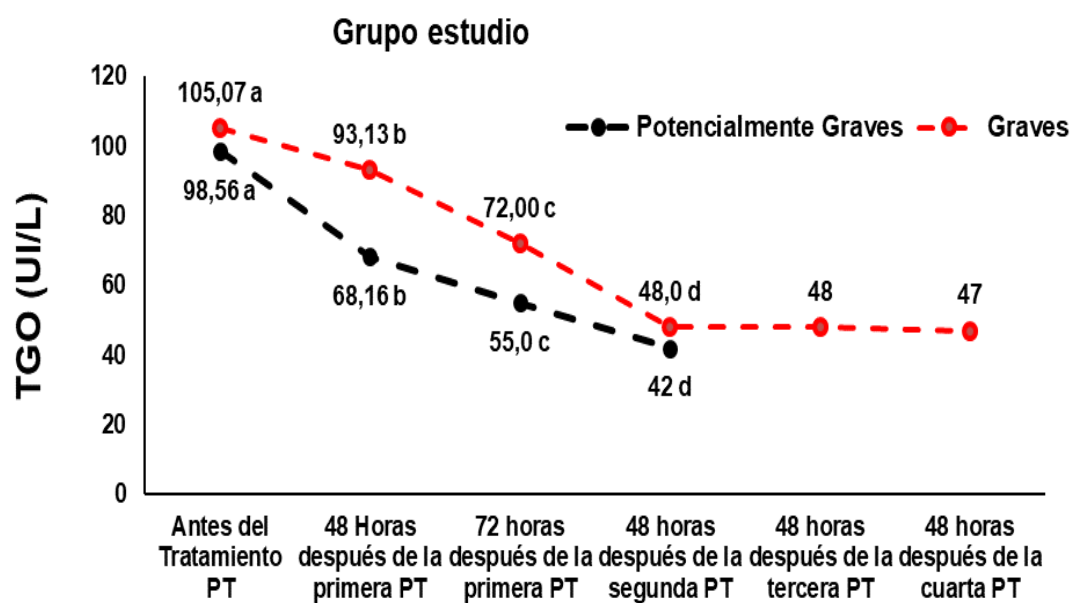
Tratamiento con fármacos biotecnológicos cubanos



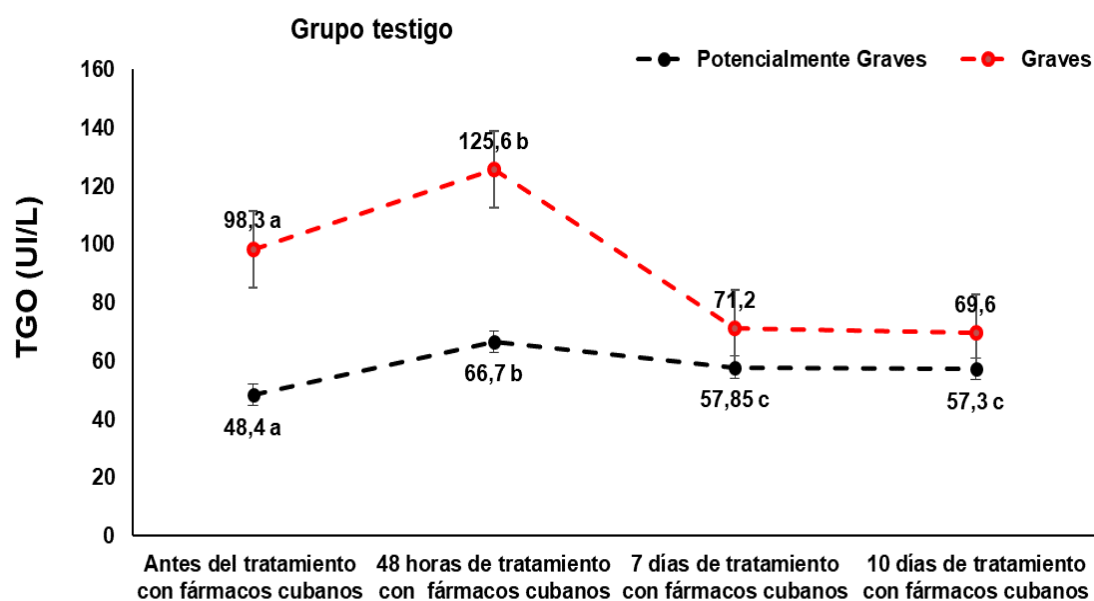
Sesiones de plasmaféresis terapéutica



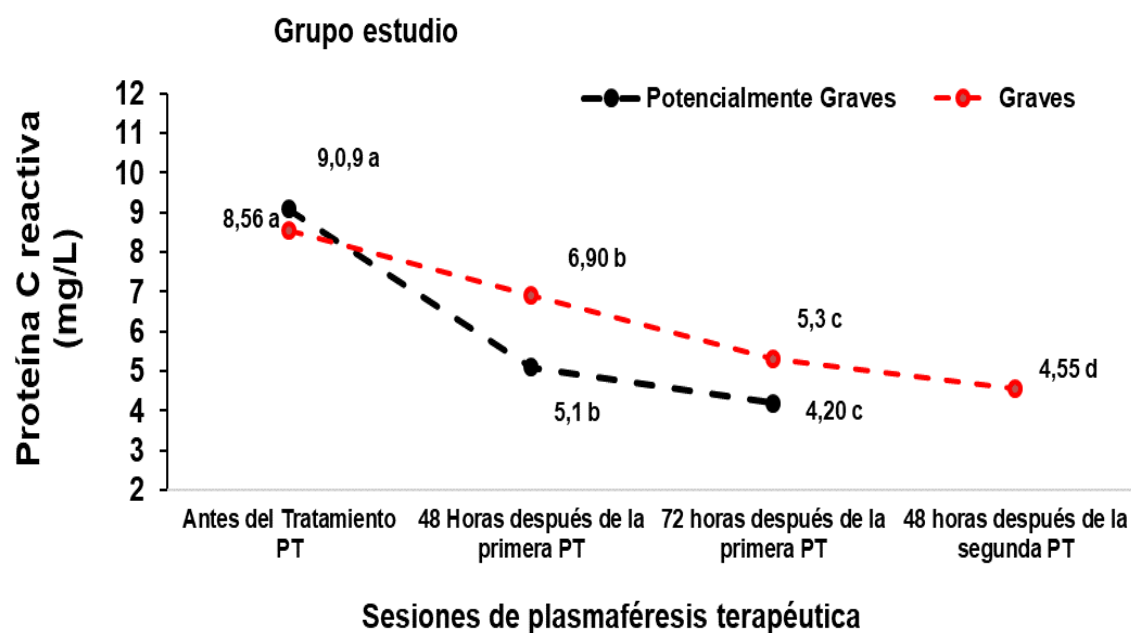
Tratamiento con fármacos biotecnológicos cubanos

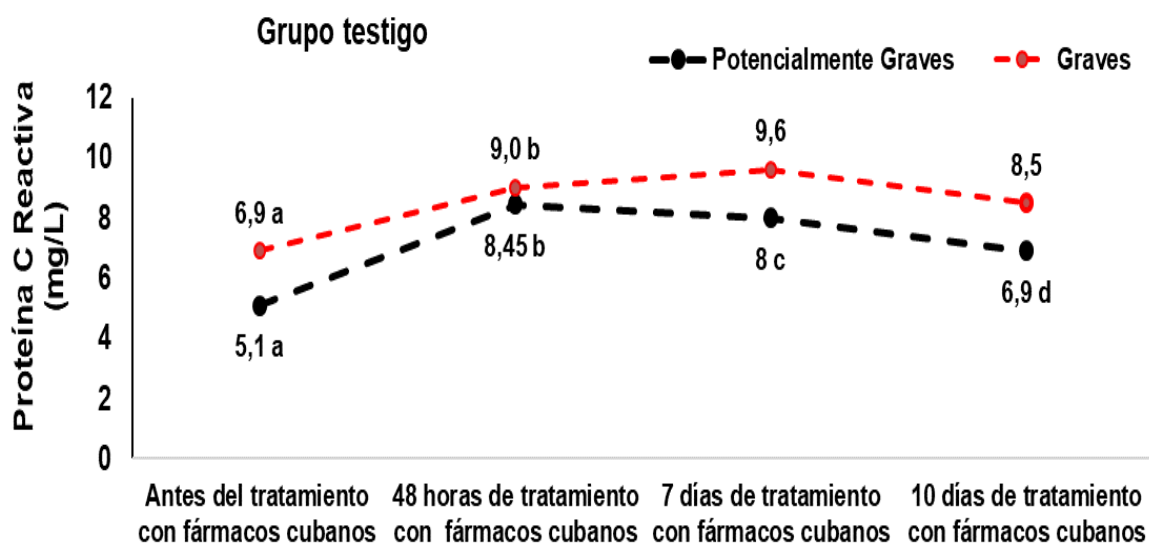


Sesiones de plasmaféresis terapéutica

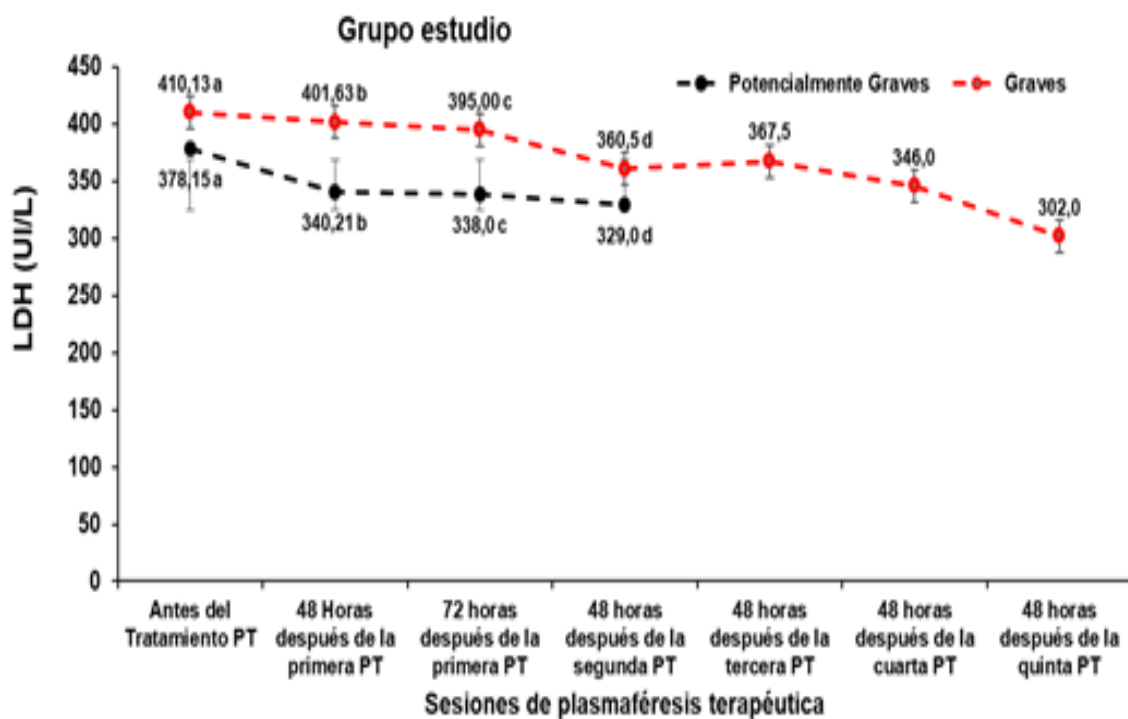


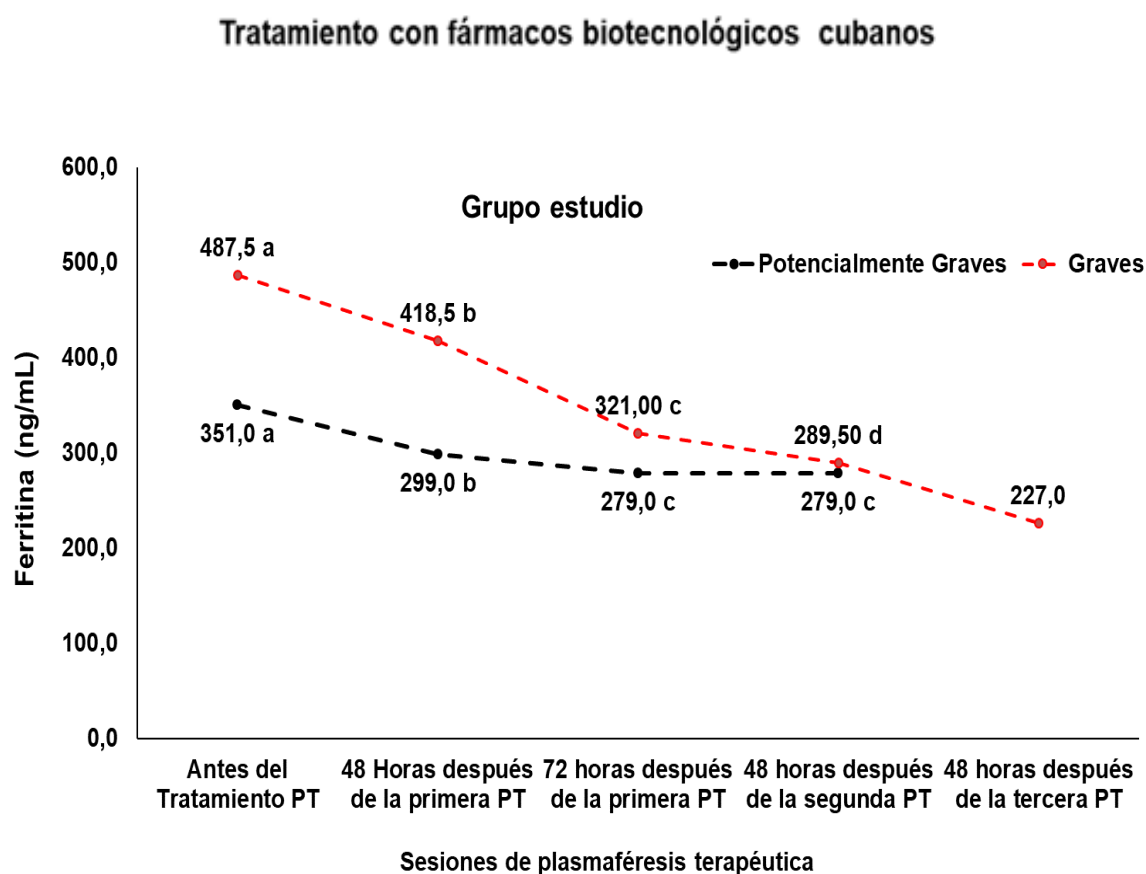
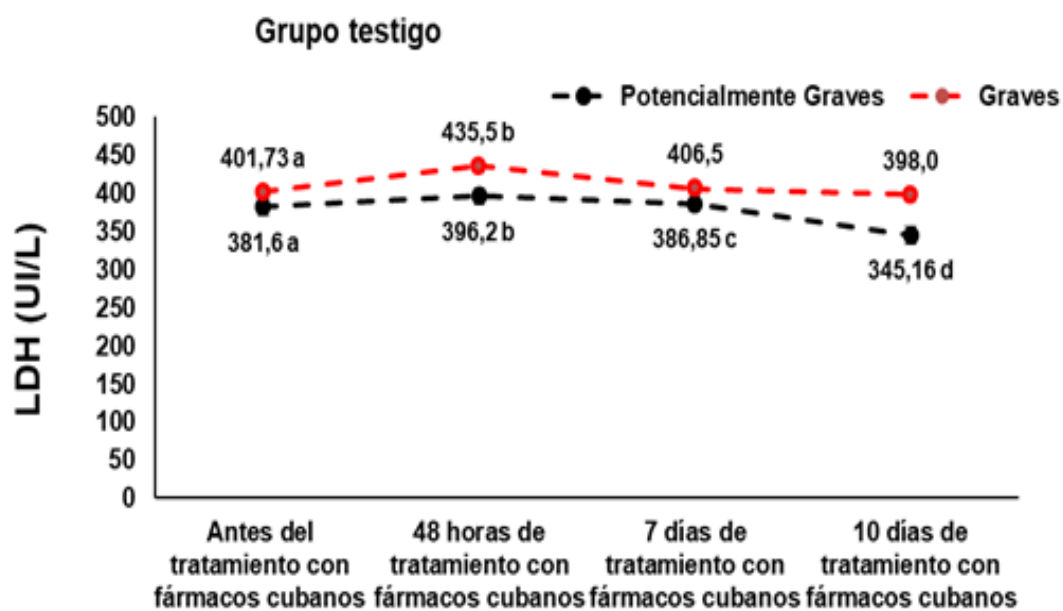
Tratamiento con fármacos biotecnológicos cubanos





Tratamiento con fármacos biotecnológicos cubanos





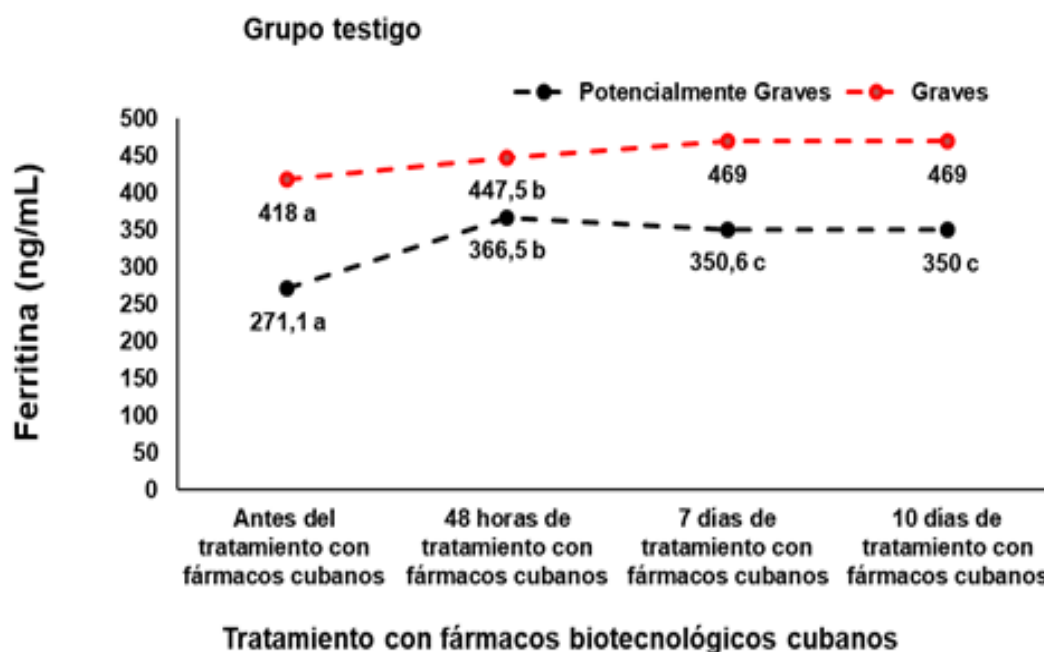


Fig. 3.8 Marcadores inflamatorios LDH, Dímero D, Ferritina, TGP, TGO y Proteína C Reactiva en pacientes con COVID-19

Desviación Estándar (DE), ^a Significación para la Prueba de Wilcoxon para $p \leq 0,05$, ^b Significación para la Prueba de Friedman para $p \leq 0,05$.

Fuente: expedientes clínicos, Anexo 14

3.2.3 Marcadores hematológicos

Debe señalarse que los pacientes potencialmente graves y graves del grupo estudio tenían características muy similares en cuanto a los parámetros hematológicos antes y después del tratamiento con PT; se observó una disminución muy significativamente asociativa en la recuperación de sus valores después de las 48 horas y 72 horas de la primera sesión.

En efecto, en los linfocitos se demostró una mejor y rápida recuperación para los pacientes graves y potencialmente graves del grupo estudio entre los valores ($1,55$ y $3,15 \times 10^9/L$) y ($1,2$ y $6,45 \times 10^9/L$), lo que permitió, en cuanto al índice de la relación neutrófilos y linfocitos (NLR), una reducción más ágil y sostenida de sus valores entre ($4,87$ y $1,83$) y ($6,4$ y $2,5$) respectivamente, como predictor en la recuperación clínica de los pacientes según la significación para la prueba de Friedman-Wilcoxon ($p \leq 0,05$); mientras que las diferencias significativas en

términos de los marcadores hematológicos en los pacientes del grupo testigo, graves y potencialmente graves se observaron entre el séptimo y décimo días de tratamiento con fármacos biotecnológicos cubanos. ($p=0,042$), ($p=0,028$) (Fig. 3.9). En este sentido, la presente investigación coincidió con los resultados de Bastug *et al.*²¹⁶ y Terpos *et al.*⁷⁹ quienes determinaron como predictores hematológicos importantes niveles de leucocitos ($10,8 \times 10^9 /L$), linfocitos ($0,98 - 1,5 \times 10^9 /L$), neutrófilos ($7,9 \times 10^9 /L$) y con $NLR \geq 3$ (hasta 9,04).

De ahí que, estos autores encontraron en sus estudios un número notablemente disminuido de linfocitos TCD4, células TCD8, células B y células NK con la presencia de linfopenia como marcador de gravedad en el desarrollo de la enfermedad, y que un aumento del número absoluto de neutrófilos durante la fase grave explica la producción elevada de citocinas proinflamatorias como IL-6, IL-1, FNT α , e IL-8.

A su vez, varios autores ²¹⁷ encontraron una disminución significativa en los marcadores inflamatorios y un aumento en el recuento de linfocitos después de la PT; resultó que los pacientes que la recibieron lograron un mejor curso clínico en comparación con los pacientes del grupo control, en términos de extubación y tasas de mortalidad; además hallaron mejorías en diferentes parámetros clínicos y de laboratorio (relación neutrófilos/linfocitos, PaO_2/FiO_2 , tasa de extubación, proteína C reactiva) junto con la mortalidad a los 14 o 28 días.^{98,213}

Al igual que, en los estudios realizados por varios investigadores observaron la presencia de linfopenia como marcador de gravedad en el desarrollo de la COVID-19, con un número disminuido de linfocitos; y evidenciaron un aumento del número absoluto de neutrófilos en la fase de hiperinflamación de la enfermedad. Igualmente revelaron que el recuento reducido de linfocitos conllevó a la disminución en el control natural de la enfermedad viral por la incapacidad de las células T citolíticas para lisar las células infectadas.^{171,210}

Según varios investigadores destacaron entre los resultados de los marcadores hematológicos, que el Índice neutrófilo/linfocitos es un biomarcador confiable y de bajo costo, que puede ser especialmente útil en la predicción temprana de los factores de riesgo para desarrollar COVID-19 grave. Encontraron un aumento de

NLR > 3 en los grupos de pacientes críticos y severos propensos a experimentar un empeoramiento de la enfermedad; igual observaron en sus estudios: linfopenia $\leq 1,43 \times 10^9/L$ y neutrofilia $\geq 7,0 \times 10^9/L$.^{185,211}

En la presente investigación la autora coincide con los resultados de los estudios analizados en cuanto al papel predictor de los parámetros hematológicos en la severidad de la enfermedad.

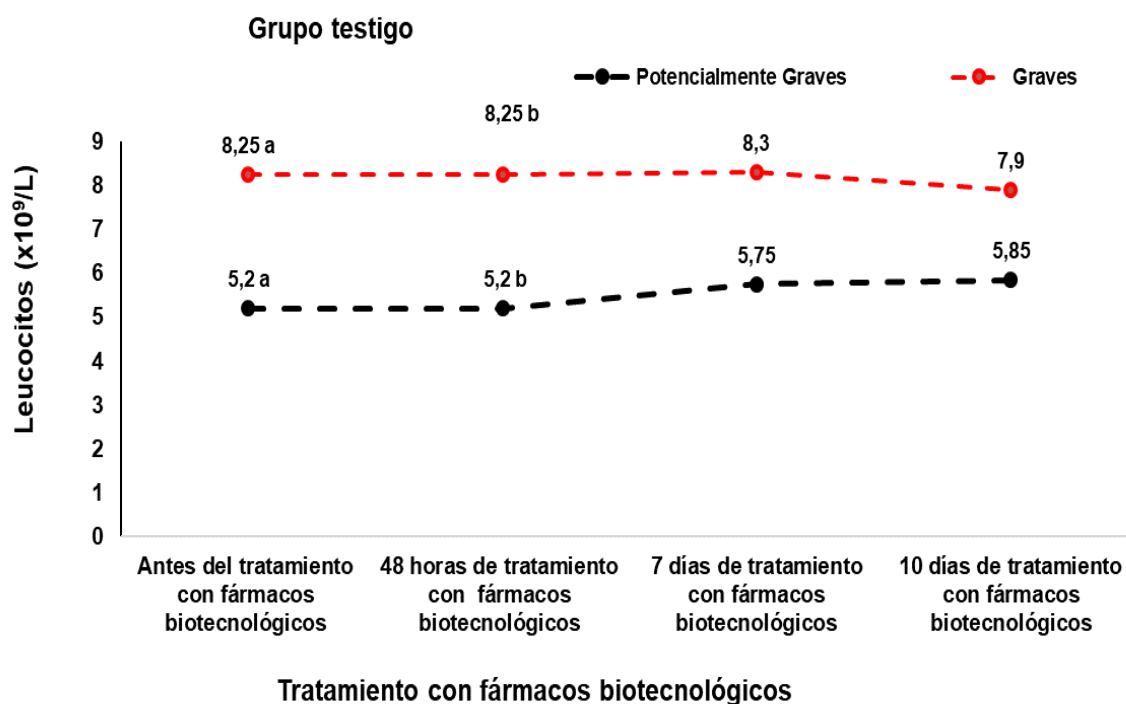
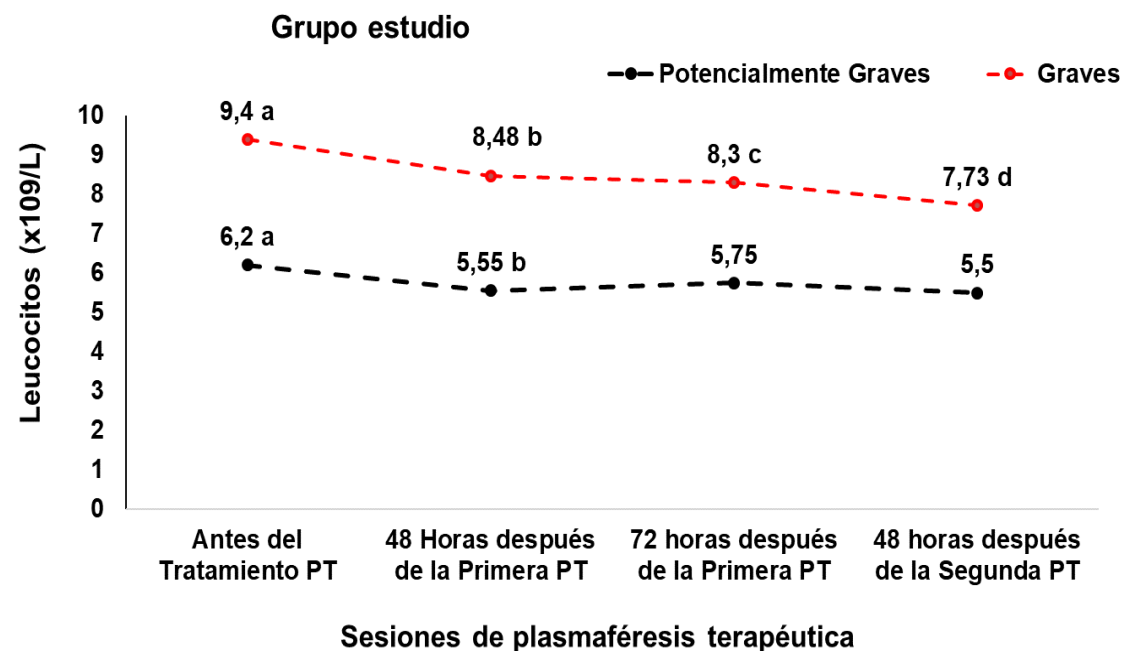
Confirma que observó, después de las 72 horas de la primera sesión de PT, una tendencia en la recuperación de los resultados de los marcadores hematológicos en el orden de los linfocitos seguidos por los neutrófilos hacia los valores de referencia normal.

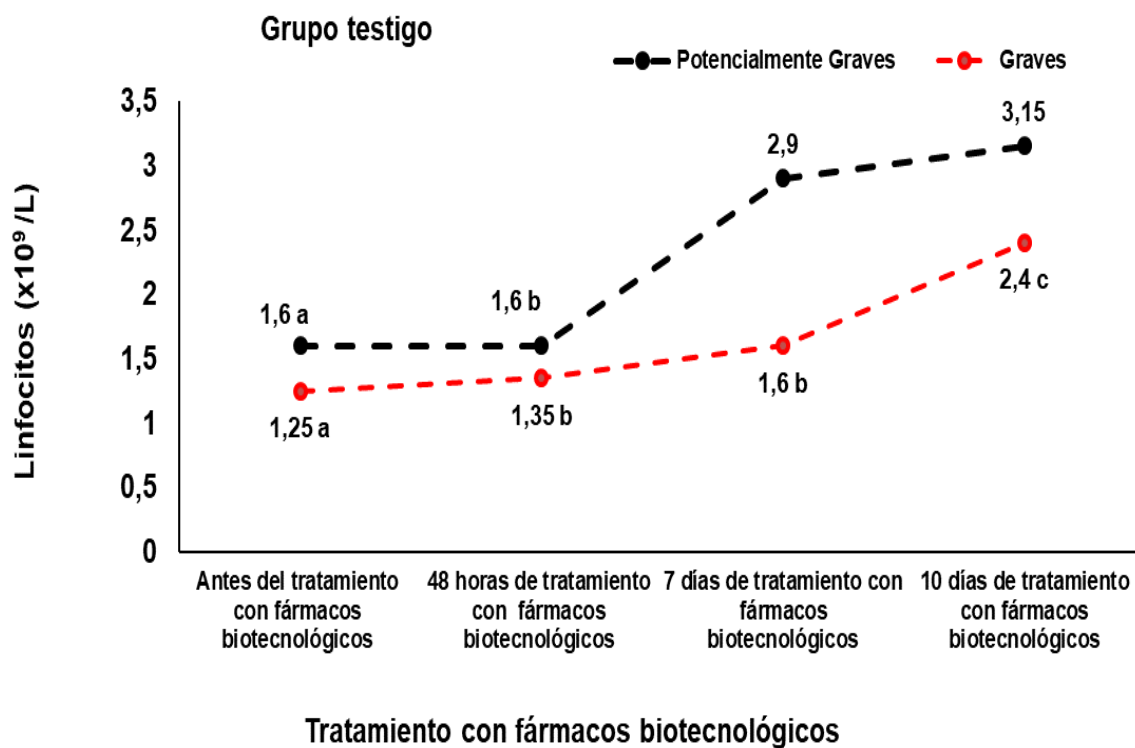
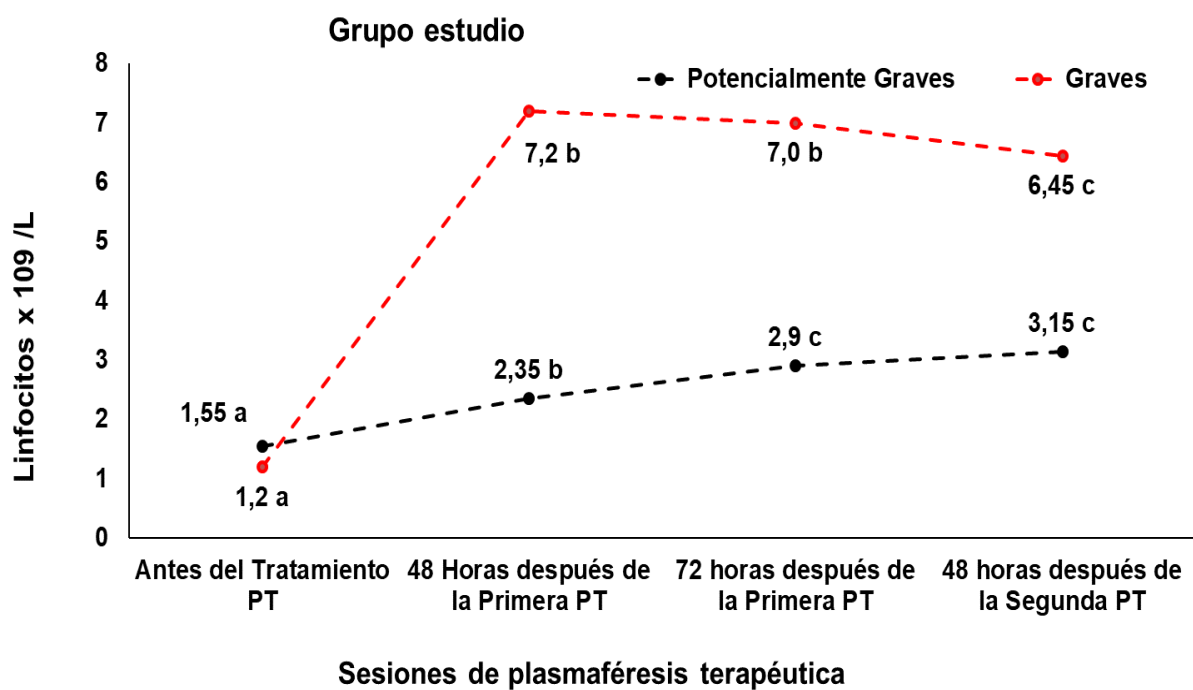
En lo que respecta a la recuperación de los marcadores hematológicos, plantea que la PT ayudó a reducir las concentraciones de citocinas proinflamatorias presentes en el plasma de los pacientes con COVID-19. La eliminación de estas citocinas tuvo un impacto positivo en la modulación de la respuesta inmune al reducir la inflamación en el endotelio de los vasos sanguíneos, mejoró el flujo sanguíneo y redujo la coagulación.

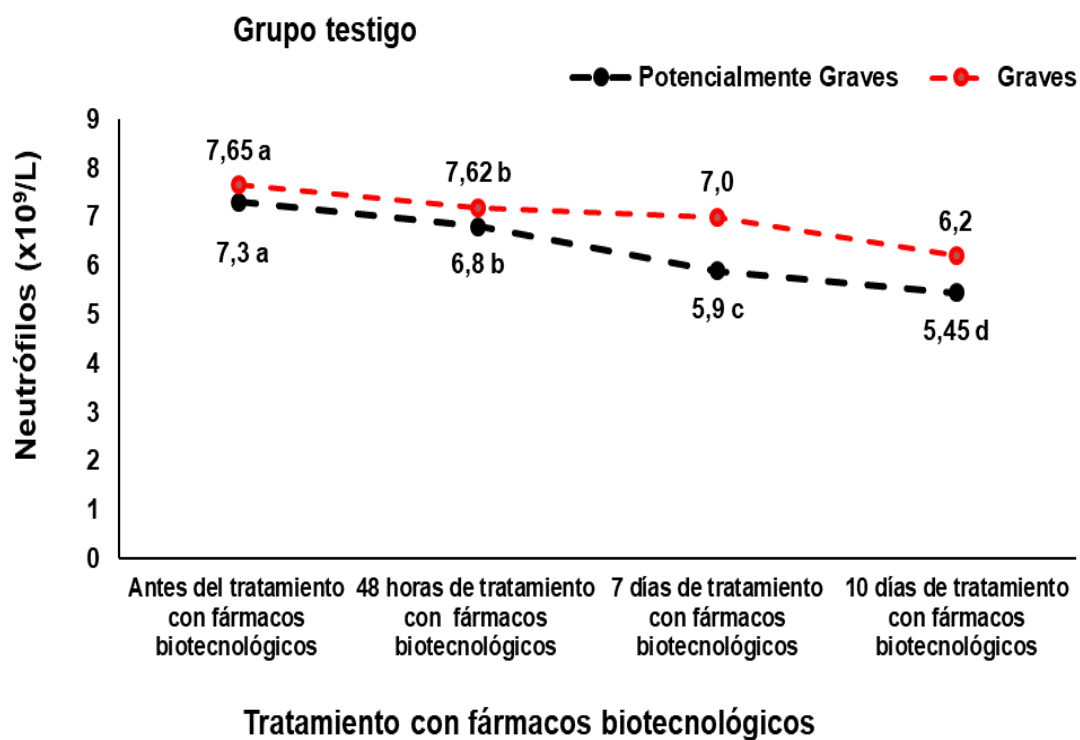
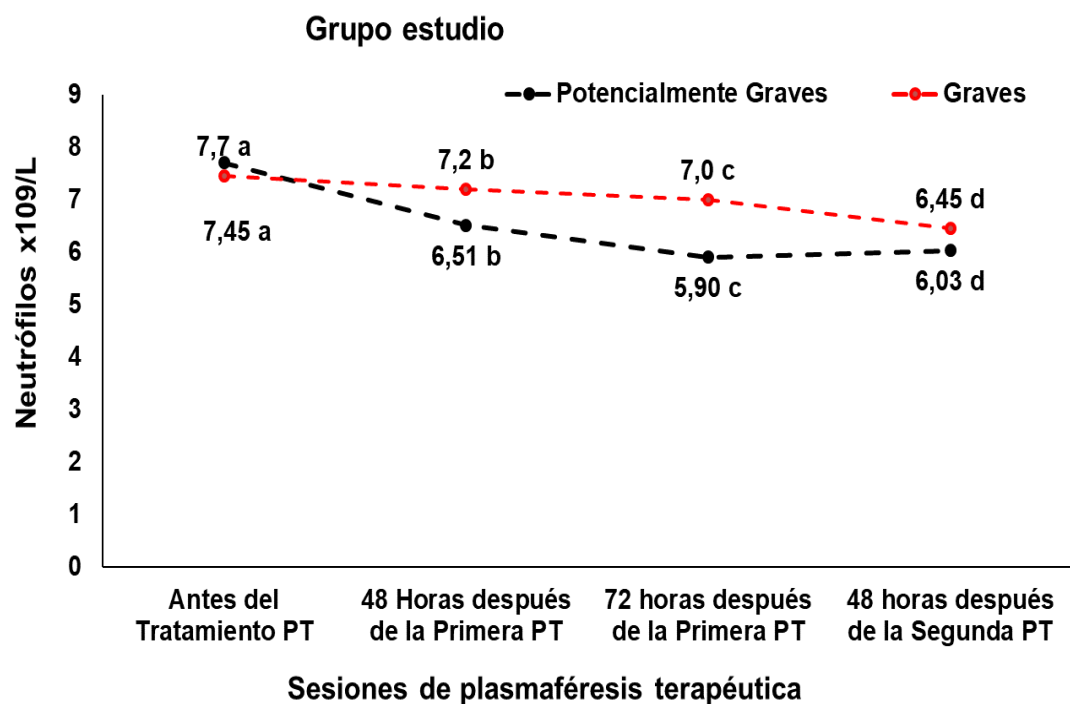
La autora refiere, que la PT aumenta la producción de óxido nítrico por el endotelio de los vasos sanguíneos. El óxido nítrico es una molécula que ayuda a dilatar los vasos sanguíneos y mejorar el flujo, lo que favoreció la recuperación de los linfocitos y neutrófilos.

Según la autora, señaló la existencia de condiciones técnicas del proceso de la PT: el flujo de plasma y el volumen de la cámara de intercambio, los que influyeron en la eficacia y velocidad de eliminación de los componentes plasmáticos no deseados, por lo que permitieron la recuperación significativa de los marcadores hematológicos después de realizado este proceso.

En resumen, el procedimiento de la PT fue útil para mejorar la reología sanguínea, la homeostasis inmune y corregir la hipercoagulación que se observó en fases graves de la infección por COVID-19.







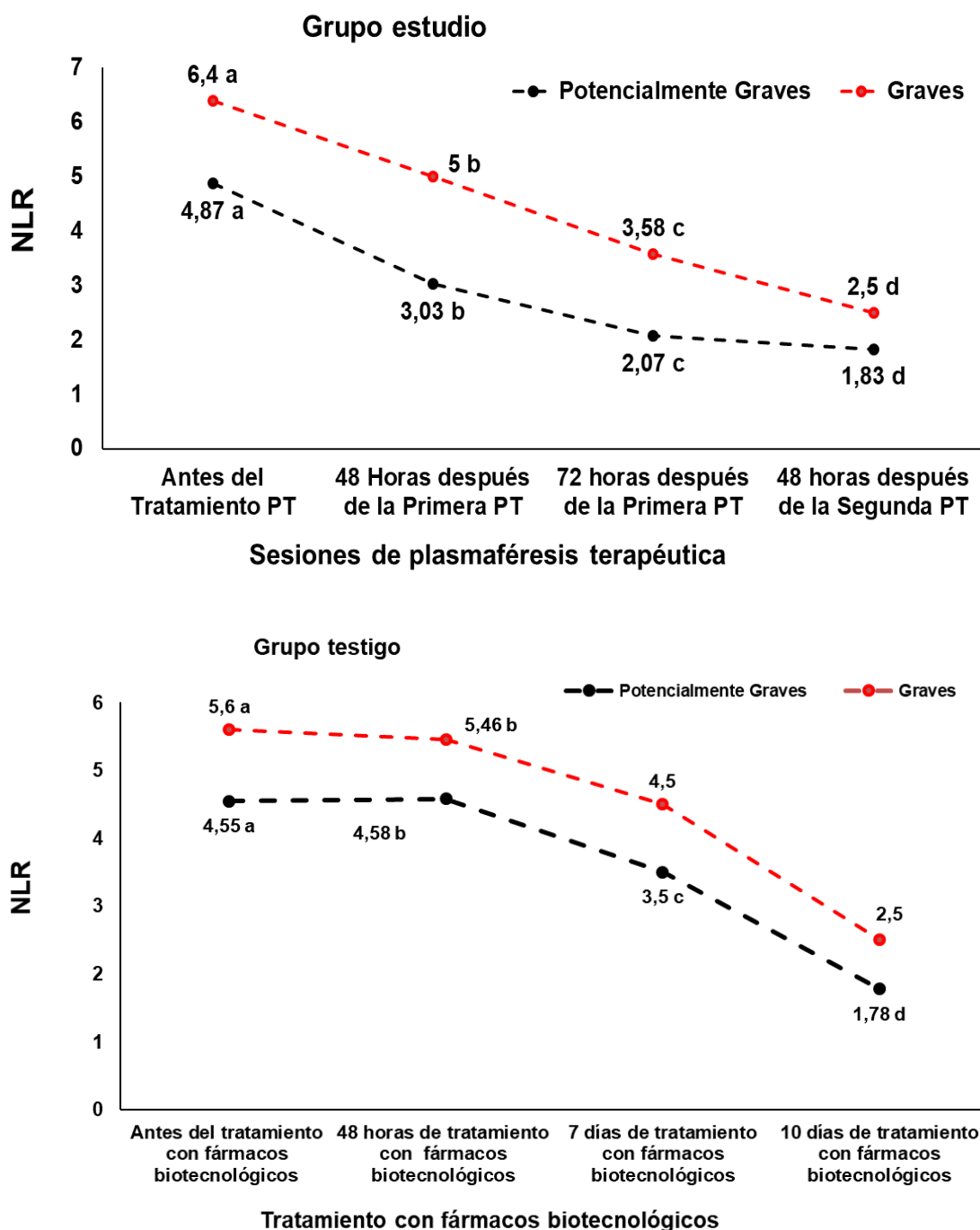


Fig.3.9 Marcadores hematológicos leucocitos, linfocitos, neutrófilos y NLR en pacientes con COVID-19

Desviación Estándar (DE), ^a Significación para la Prueba de Wilcoxon para $p \leq 0,05$, ^b Significación para la Prueba de Friedman para $p \leq 0,05$, Fuente: expedientes clínicos, cuaderno de recolección de datos, Anexo 15

3.4. Respuesta clínica de los pacientes con COVID-19 a la alternativa terapéutica

El comportamiento de los pacientes que se beneficiaron con la PT fue muy diverso, en dependencia de las individualidades, las que pusieron en evidencia las distintas maneras de responder a este tratamiento con diferencias en el número de sesiones para cada paciente según su estado clínico.

De ahí que, la respuesta clínica de los 24 pacientes (100 %) al tratamiento con PT en el grupo estudio fue muy significativamente favorable después de las 48 y 72 horas de la primera sesión de PT, con resultados negativos al PCR-RT y la recuperación de los valores del laboratorio en los marcadores inflamatorios y hematológicos; no se adjudicaron reacciones adversas y los pacientes fueron egresados.

Por otro lado, 20 pacientes del grupo testigo respondieron significativamente favorable al tratamiento con los fármacos (83,33 %) a los 7 y 10 días, con resultados negativos al PCR-RT y la recuperación gradual de los marcadores inflamatorios; mientras las condiciones clínicas de cuatro de ellos no fueron favorables: el 16,67 % no logró rebasar la enfermedad. (Fig. 3.10).

La presente investigación se relacionó con lo expuesto por Ye *et al.*²¹⁸ al referir que las opciones terapéuticas -como los agentes antivirales (ej. molnupiravir, paxlovid, remdesivir) muestran cierto nivel de eficacia, así como los anticuerpos monoclonales anti-SARS-CoV-2 (ej. ocilizumab, baricitinib, itolizumab); los antiinflamatorios (ej. dexametasona); a menudo necesitan tiempo (días o semanas) para eliminar los factores proinflamatorios y exhibir sus beneficios, propósito que en pacientes críticos siempre es difícil de obtener.

Similares resultados a los de la presente investigación fueron declarados en varios estudios sobre la PT, la cual ha desempeñado un papel exitoso en el agotamiento de inmunoglobulinas y complejos inmunes dañinos en un espectro diverso de enfermedades, incluso en la nueva enfermedad COVID-19; postularon que la PT por el método de centrifugación es más efectivo que la filtración por membrana para eliminar moléculas de proteínas, sin límites de tamaño. Si bien las citocinas poseen un peso molecular susceptible de ser reducidas por PT, su

distribución extravascular y su tasa de producción potencialmente altas las convierten en solutos ideales para el agotamiento por plasmaféresis.^{72,207}

De igual forma, ha habido ensayos clínicos no aleatorizados que informaron tasas de extubación más altas y menor mortalidad, con mejoría de la oxigenación y disminución de los marcadores inflamatorios en los pacientes con COVID-19 después de la PT. Al igual, señalaron que la PT fue una opción potencial en el manejo de la hiperviscosidad relacionada con COVID-19; además de eliminar factores procoagulantes, el uso del anticoagulante citrato ácido dextrosa fórmula A (ACD-A) en el procedimiento, ha demostrado que es seguro y eficiente con un papel inmunosupresor potencial en pacientes sépticos de la COVID-19.^{72-75,97}

Actualmente aún no existe un tratamiento específico eficaz contra la enfermedad COVID-19, así lo afirmaron Gluck *et al.*²¹⁹ al estudiar una serie de casos indicaron un efecto beneficioso de la PT en la condición clínica y marcadores inflamatorios, incluso si el número total de pacientes es pequeño como se relacionó con la presente investigación; donde los enfermos, independientemente del estado ventilatorio, demostraron mejoría en los parámetros de oxigenación para el tercer día, después de la PT. Esto contrasta con los datos de un grupo similar de pacientes tratados con tocilizumab en el contexto de SLC relacionado con COVID-19 quienes empeoraron clínicamente durante el transcurso del tratamiento.⁷⁴

De hecho, varios autores^{76,77} expusieron que la PT favoreció la eliminación de citocinas inflamatorias en la sangre debido a las diferencias en el peso molecular. Las citocinas inflamatorias son proteínas que pueden ser removidas del plasma durante el proceso de la PT, lo que puede reducir la inflamación y mejorar el estado clínico del paciente con COVID-19.

De ahí que las características físico-químicas, como el peso molecular de una citocina, determinan su capacidad para ser depurada durante el proceso de PT. Por ejemplo, la interleucina-6 (IL-6) tiene un peso molecular de aproximadamente 26 kDa (kilodaltons), mientras que la interleucina-1 beta (IL-1 β) tiene un peso molecular de aproximadamente 17 kDa. La PT eliminó estas moléculas del plasma debido a su peso molecular.^{90,213,220,221}

En opinión de la autora, la PT puede afectar la farmacocinética de los medicamentos: al eliminar parte del plasma también se eliminan algunos medicamentos que están en la sangre.

Se debe agregar, que la pauta de tratamiento diseñada en la presente investigación permitió garantizar el mecanismo de acción, la duración del efecto de la PT, y la interacción con los fármacos biotecnológicos.

En función de lo planteado, la autora señaló que para la realización de la técnica de la PT se dispuso: una tasa de flujo sanguíneo adecuado, del volumen total de sangre tratado aproximadamente un 10 %, de la duración de la sesión se ajustó en la individualización de cada paciente según las condiciones clínicas y resultados del laboratorio, en cuanto a la cantidad de plasma eliminado no se sobrepasó de los 600ml.

Lo expuesto permitió que se cumpliera con el mecanismo de acción de la PT al reducir la carga viral con la eliminación de las citocinas proinflamatorias, la reducción de la viscosidad sanguínea y la modulación de la respuesta inmunitaria; que a su vez favoreció el efecto prolongado de la PT.

Además, la autora opinó que las citocinas inflamatorias juegan un papel crucial en la respuesta inmune del organismo, pero la sobreproducción, conocida como "tormenta de citocinas", lleva a una inflamación sistémica y daño tisular. Este proceso provoca un aumento en varios marcadores inflamatorios y otros indicadores de daño tisular.

La autora señala, que en el presente estudio no se determinaron cuantitativamente el comportamiento de las citocinas inflamatorias por la carencia de recursos debido a la pandemia. Estos mecanismos inmunológicos influyeron en los marcadores inflamatorios analizados en la presente investigación.

En efecto, en el dímero D, las citocinas inflamatorias como IL-6 y TNF- α promovieron la activación de la coagulación y la fibrinólisis, lo que resultó en la formación de coágulos de fibrina, y con su aumento indujeron la presencia de procesos de coagulación y fibrinólisis observados en la inflamación severa y en condiciones trombóticas.

En relación con la proteína C reactiva (PCR), la IL-6 y otras citocinas proinflamatorias estimulan el hígado para que produzca proteínas de fase aguda como la PCR. Fue un marcador inflamatorio que aumentó rápidamente en respuesta a la inflamación, y se utilizó clínicamente para medir el grado de inflamación sistémica.

Algo similar ocurrió, en las enzimas hepáticas, las citocinas como IL-1, IL-6 y TNF- α causaron inflamación y daño en el hígado, lo que llevó a la liberación y aumento de estas enzimas en sangre que provocó daño hepático o inflamación del hígado.

Igualmente, con el lactato deshidrogenasa (LDH), las citocinas inflamatorias causaron daño a las células y tejidos, lo que resultó en la liberación y niveles elevados de LDH en sangre que indicaron daño tisular y celular como consecuencia de inflamación severa.

Tal como en la ferritina, la citocina IL-6 induce la síntesis en el hígado y otros tejidos. Los niveles elevados de la ferritina en sangre fueron indicativos de una inflamación sistémica.

En resumen, las citocinas inflamatorias a través de varios mecanismos inmunológicos y celulares, influyeron en la producción y liberación de marcadores inflamatorios y daño tisular.

Estos marcadores inflamatorios fueron útiles clínicamente para evaluar la extensión y severidad de la inflamación, así como del daño tisular que se presentaron en los pacientes con la COVID-19 en ambos grupos estudio y testigo. Por otra parte, el Itolizumab y la Jusvinza son fármacos biotecnológicos con una alta unión a las proteínas plasmáticas, por lo que fueron menos propensos a eliminarse durante la PT porque no se presentan en el plasma libre.

En este sentido, la pauta de tratamiento diseñada permitió que los fármacos se administraran después de la PT y esta se ajustó en diferentes horarios para cada paciente intervenido.

Finalmente, en los pacientes que se mantuvo la producción de citocinas luego de las sesiones de PT, para superar esta condición se concertó este proceder con

los fármacos biotecnológicos cubanos: el Itolizumab o la Jusvinza, para lograr prolongar su acción por la eliminación intermitente de citocinas con la PT en menos sesiones y posibilitó mejores resultados de las pruebas de laboratorios en los primeros momentos de agudización del estado clínico en los pacientes con COVID-19.

La autora afirma, que en la presente investigación, el enfoque cualitativo se manifestó por la respuesta en el comportamiento de los pacientes beneficiados con la PT, el cual fue muy diverso, en dependencia de sus individualidades, las que pusieron en evidencia las distintas maneras de responder a este tratamiento con diferentes números de sesiones.

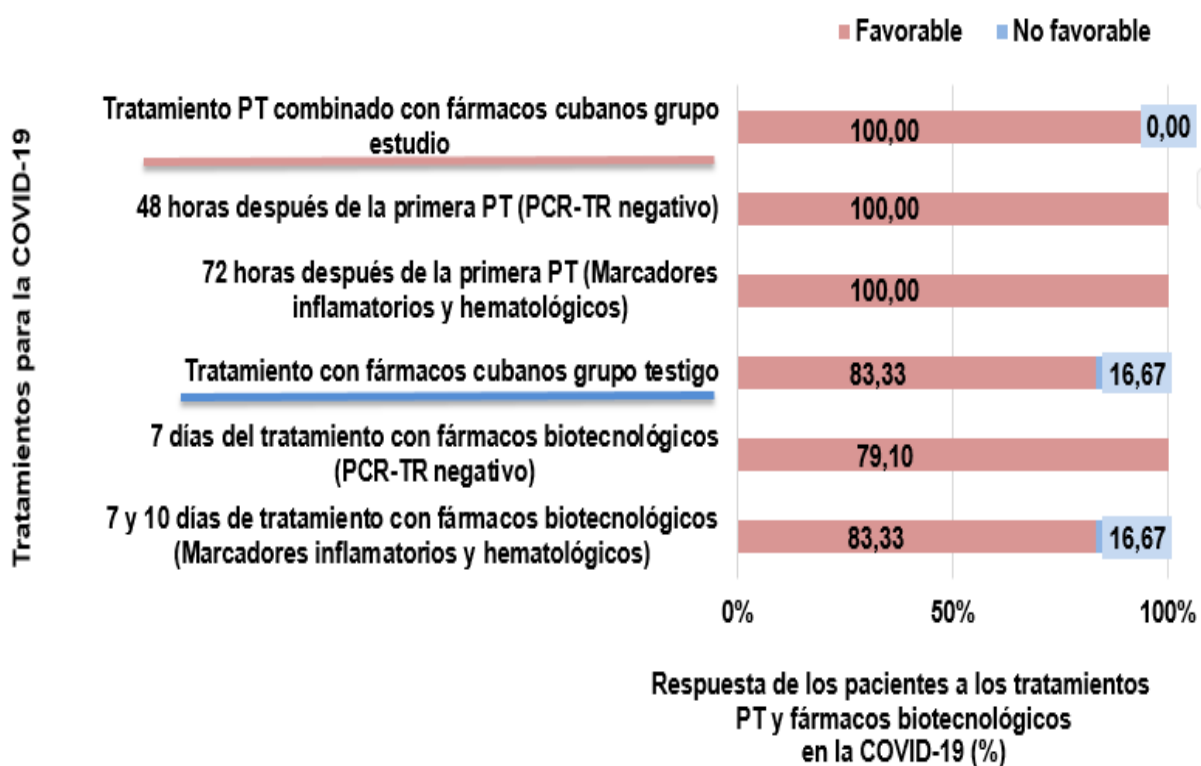


Fig. 3.10 Respuesta clínica de los pacientes con la COVID-19 a la alternativa terapéutica plasmaféresis y fármacos biotecnológicos cubanos
Prueba U de Mann Whitney ($p \leq 0,05$), Fuente: expedientes clínicos, cuaderno de recolección de datos, Fuente: Anexo 16

Limitaciones y fortalezas de la investigación

La investigación se realizó con una pequeña muestra de pacientes en agravamiento de su estado clínico y resultados de laboratorio, debido a la situación de emergencia y gravedad ocasionada por la pandemia de COVID-19, y en un corto período de tiempo.

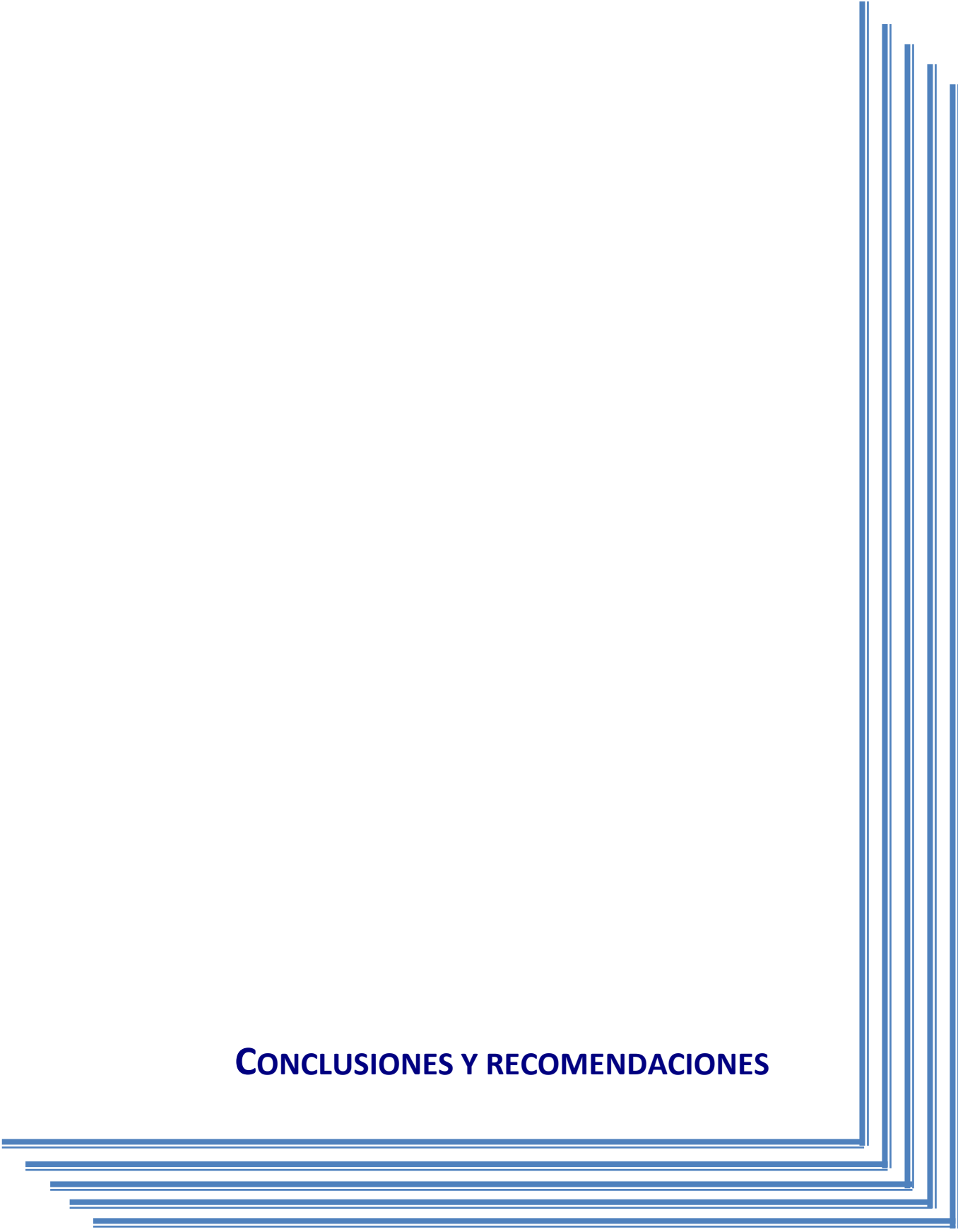
La plasmaféresis terapéutica es un procedimiento que no se puede realizar simultáneamente en varios pacientes, dura varias horas, exige estrictos protocolos para la seguridad personal de los operadores, descontaminación de los equipos implicados en situaciones de urgencia y gravedad, como en la mencionada pandemia.

En este sentido, existen diversas fortalezas que respaldaron la racionalidad de que la PT sea una estrategia de tratamiento no farmacológico para un manejo más efectivo de los pacientes críticos con coronavirus, aunque hasta la fecha pocos estudios han evaluado el papel de la PT en el manejo grave de la COVID-19.

Por lo tanto, se considera fundamental resaltar que la calidad de los datos y el diseño riguroso del estudio compensan el tamaño de la muestra que, si bien es pequeña, el impacto potencial de los hallazgos en la mejora de la atención médica de los pacientes con COVID-19 fue significativo.

Cabe señalar que ningún paciente intervenido con la PT falleció durante la investigación, lo cual es digno de mención al tener en cuenta el estado clínico de gravedad de los pacientes. Es por ello que estos resultados permitieron cumplir con la hipótesis de la presente investigación.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES



CONCLUSIONES

En el estudio los parámetros epidemiológicos, clínicos y de laboratorio entre los grupos estudio y testigo se observó preponderancia de edades en el rango de final de la adultez media y la etapa de inicio de los adultos mayores; una representación equitativa de ambos sexos, con mayor presencia del masculino; la mayoría de los sujetos con peso normal; y uniformidad en ambos grupos según el estado clínico de los pacientes, con hipertensión arterial como comorbilidad prevalente.

El diseño de la pauta de tratamiento específico aplicado a los pacientes demostró que, al iniciarlo en las primeras etapas de la inflamación de la enfermedad, se necesitaron menos sesiones de plasmaféresis, al lograr una recuperación más rápida en las condiciones clínicas y resultados de laboratorio después de cada sesión; esto se evidenció en la reducción de la carga viral y en la prolongación de la efectividad de los fármacos por la eliminación intermitente de citocinas.

La combinación innovadora de plasmaféresis como alternativa terapéutica potenció el efecto de los fármacos biotecnológicos cubanos, Itolizumab y Jusvinza en la recuperación y supervivencia de pacientes con agravamiento del estado clínico causado por la COVID-19. Estos resultados respaldan la hipótesis planteada en la presente investigación.

RECOMENDACIONES

Como resultado de nuevas líneas científico-técnicas se realizan las siguientes recomendaciones:

Extender la capacitación a otros centros asistenciales sobre la temática plasmaféresis terapéutica y para futuras investigaciones como procedimiento, que al incorporarse con los fármacos biotecnológicos cubanos, muestra resultados alentadores en el tratamiento contra la COVID-19.

Se propone la necesidad de estudios adicionales para transmitir la confianza en el uso del diseño terapéutico probado, por el efecto de la plasmaféresis terapéutica como procedimiento extracorpóreo útil y seguro que ofrece a los pacientes un tratamiento alternativo.

Se sugiere indicar la plasmaféresis terapéutica con los fármacos biotecnológicos cubanos como tratamiento en otras enfermedades de similares condiciones a la COVID-19, para pacientes con agravamiento de su estado clínico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barba-Evia JR. Plasmaféresis y recambio plasmático. Rev Latinoam Patol Clin Med Lab [Internet]. 2014 [citado 2022 sept. 10];61(3):[cerca de 9 pantallas]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/patologiaclinica>
2. Argente RS. La aféresis terapéutica: su papel en la medicina del siglo XXI. Rev Mex Med Transfus [Internet]. 2022 [citado 2022 oct. 12];14(S1):[cerca de 7 pantallas]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/transfusional/mt-2022/mts221j.pdf>
3. Restrepo CA, Márquez E, Sanz MF. Plasmaféresis terapéutica, tipos, técnica e indicaciones en medicina interna. Acta Med Colomb [Internet]. 2009 [citado 2022 sept. 20];34(1):[cerca de 11 pantallas.]. Disponible en: http://scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-24482009000100005
4. Córdoba JP, Larrarte C, Rondón MA. Plasmaféresis terapéutica. Acta Med Colomb [Internet]. 2014 [citado 2022 nov. 10];39(1):[cerca de 5 pantallas]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0120-24482014000100008&script=sci_arttext
5. Redant S, De Bels D, Ismaili K, Honoré PM. Intercambio plasmático terapéutico basado en membranas en cuidados intensivos. Blood Purif [Internet]. 2021 [citado 2022 nov. 12];50(3):[cerca de 7 pantallas]. Disponible en: <https://karger.com/bpu/article/50/3/290/49227>
6. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, Balogun RA, Connelly-Smith L, Delaney M, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-EvidenceBased Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. J Clin Apher [Internet]. 2016 [citado 2022 sept. 10];31(3):[cerca de 6 pantallas]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jca.21470>
7. Monard C, Rimmele T, Ronco C. Extracorporeal blood purification therapies for sepsis. Blood purification [Internet]. 2019 [citado 2022 sept. 10];47(Suppl. 3):[cerca de 14 pantallas.]. Disponible en: <https://karger.com/bpu/article/47/Suppl.%203/2/326843>

8. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, Balogun RA, Klingel R, Meyer E, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the eighth special issue. J of Clinical Apheresis [Internet]. 2019 [citado 2022 sept. 10];34(3):171-354. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jca.21705>
9. Daza Arnedo R, Aroca Martínez G, Rico Fontalvo JE, Rey Vela E, Pájaro Galvis NE, Salgado Montiel LG, et al. Terapias de purificación sanguínea en COVID-19. Rev Colomb Nefrol [Internet]. 2020 [citado 2022 sept. 10];7(1):33-4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.7.Supl.2.476>
10. Salgado-Arocena O, González-Suárez T, Olivares-Mustelier D, González-Iglesia AI, Fernández-Delgado ND. Plasmaféresis terapéutica en enfermedades hematológicas en el Instituto de Hematología e Inmunología. Rev.Cubana de Hematología,Inmunologia y Hemoterapia [Internet]. 2017 [citado 2022 sept. 10];36(11):[cerca de 6 pantallas]. Disponible en: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/851/662>
11. Connelly-Smith L, Tanhehco YC, Chhibber V, Delaney M, Eichbaum Q, Fernandez C, et al. Choosing wisely for apheresis. J Clin Apher [Internet]. 2018 [citado 2022 oct. 10];33(5):[cerca de 5 pantallas]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30325055/>
12. Armengol ARM, Castellanos KM, Mas JP, Molina MM, Leal ÁMO. Una mirada actual a la miastenia gravis. Medisur [Internet]. 2020 [citado 2022 oct. 10];18(5):907-18. Disponible en: <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/4688>
13. Sculier C, Gaspard N. New onset refractory status epilepticus (NORSE). Seizure [Internet]. 2019 [citado 2022 oct. 10];68:72-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30482654/>
14. Wickström R, Taraschenko O, Dilena R, Payne ET, Specchio N, Nabbout R, et al. Recomendaciones de consenso internacional para el tratamiento del estado epiléptico refractario de nueva aparición (NORSE), incluido el síndrome de epilepsia relacionado con la infección febril (FIRES): resumen y herramientas

clínicas. Epilepsia [Internet]. 2022 [citado 2022 Oct. 10];63(11):[cerca de 12 pantallas.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35951466/>

15. Hermetter C, Fazekas F, Hochmeister S. Systematic review: syndromes, early diagnosis, and treatment in autoimmune encephalitis. Frontiers in neurology [Internet]. 2018 [citado 2022 oct. 10];9:[cerca de 12 pantallas.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30233481/>

16. Fernandez Jure I, Caballero Lopez A, Crombet Ramos T, Alegria Cruz JC. Presumed Recent-Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE) Post-COVID-19 Plasmapheresis and Itolizumab: Case Report. Clin Med Res [Internet]. 2022 [citado 2022 oct. 10];11(4):92-94. Disponible en: <http://article.clinmedres.net/pdf/10.11648.j.cmr.20221104.11.pdf>

17. Organization for Economic Cooperation and Development [Internet]. 2020 Francia: OECD; [actualizado 16 jun 2020; citado 2021 sept. 10]. Health at a Glance: Latin America and the Caribbean; 2020. [Cerca de 6 pantallas]. Disponible en: <https://doi.org/10.1787/6089164f-en>

18. World Health Organization (WHO). Statement on the fifth meeting of the International Health Regulations, 2005. Emergency Committee regarding the coronavirus disease (COVID-19) pandemic [Internet]. WHO; 2005. [Actualizado 2021 oct. 30; citado 2022 oct. 14]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news/item/15-07-2021-statement-on-the-eighth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/es/news/item/15-07-2021-statement-on-the-eighth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic)

19. COVID - Coronavirus statistics - worldometer [Internet]. Worldometers.info. [citado 2021 oct. 30]. Disponible en: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>

20. Cuba. COVID - Coronavirus statistics - worldometer [Internet]. Worldometers.info [citado 2021 oct. 30]. Disponible en: <https://www.worldometers.info/coronavirus/country/cuba/>

21. Andujar CC, Guillén SM. Abordaje terapéutico en pacientes con infección por coronavirus SARS-COV-2. Actualidad en farmacología y terapéutica [Internet]. 2020 [citado 2021 oct. 20];18(2):109-20. Disponible en: <https://www.ifth.es/wp-content/uploads/2020/07/AFTV18N2-WEB.pdf>

22. Shankar A, Dubey A, Saini D, Prasad CP. Role of complementary and alternative medicine in prevention and treatment of COVID-19: an overhyped hope. Chin J Integr Med [Internet]. 2020 [citado 2021 sept. 20];26(8):[cerca de 3 pantallas.]. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Deepak-Saini-18/publication/343462417_Role_of_Complementary_and_Alternative_Medicine_in_Prevention_and_Treatment_of_COVID-19_An_Overhyped_Hope/links/5f3a14b0458515b7292763e7/Role-of-Complementary-and-Alternative-Medicine-in-Prevention-and-Treatment-of-COVID-19-An-Overhyped-Hope.pdf
23. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A Review. Clin Immunol [Internet]. 2020 [citado 2021 sept. 20];215:[cerca de 7 pantallas.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108427>
24. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LF. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. Nat Rev Immunol [Internet]. 2020 [citado 2021 sept 20];20(6):[cerca de 12 pantallas.]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41577-020-0311-8.pdf>
25. Tan M, Liu Y, Zhou R, Deng X, Li F, Liang K, et al. Immunopathological characteristics of coronavirus disease 2019 cases in Guangzhou, China. Immunology [Internet]. 2020 [citado 2021 sept. 21];160(3):[cerca de 8 pantallas.]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/imm.13223>
26. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. J Pharm Analysis [Internet]. 2020 [citado 2021 sept. 10];10(2):[cerca de 8 pantallas.]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095177920302045>
27. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. The Lancet [Internet]. 2020 [citado 2021 jul. 2021];395(1033):[cerca de 2 pantallas.]. Disponible en: <https://discovery.ucl.ac.uk/id/eprint/10124578/1/COVID-19%20consider%20cytokine%20storm%20syndromes%20and%20immunosuppression.pdf>

28. Sacchi MC, Tamiazzo S, Stobbione P, Agatea L, De Gaspari P, Stecca A, Bonometti R. SARS-CoV-2 infection as a trigger of autoimmune response. Clin Translational Sci [Internet]. 2021 [citado 2022 jul. 15];14(3):[cerca de 8 pantallas]. Disponible en: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cts.12953>
29. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med [Internet]. 2020 [citado 2021 jul. 20];46(5):[cerca de 7 pantallas]. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00134-020-05991-x.pdf>
30. Balaghali S, Dabbaghi R, Eshghi P, Mousavi SA, Heshmati F, Mohammadi S. Potential of therapeutic plasmapheresis in treatment of COVID-19 patients: Immunopathogenesis and coagulopathy. Transfus Apher Sci [Internet]. 2020 [citado 2021 jul. 20];59(6):[cerca de 6 pantallas]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1473050220303153>
31. Gilmutdinova IR, Yakovlev MY, Eremin PS, Fesun AD. Prospects of plasmapheresis for patients with severe COVID-19. Eur J Transl Myol [Internet]. 2020 [citado 2021 jul. 20];30(3):[cerca de 8 pantallas]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7582395/pdf/ejtm-30-3-9165.pdf>
32. Mazo-Betancur L, Mercado-Avenida G, Martínez-Sánchez LM. Plasmaféresis, efectos adversos y sus horizontes en Covid-19. Saltem Scientia Spiritus [Internet]. 2022 [citado 2022 nov. 20];8(3):[cerca de 11 pantallas]. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Lina-Martinez-Sanchez/publication/364606768_Plasmaspheresis_adverse_effects_and_its_horizons_in_Covid-19/links/6352c97896e83c26eb3ea8fc/Plasmaspheresis-adverse-effects-and-its-horizons-in-Covid-19.pdf
33. Ruiz-Bravo A, Jiménez-Valera M. SARS-CoV-2 y pandemia de síndrome respiratorio agudo (COVID-19). Ars Pharm [Internet]. 2020 [citado 2021 jul. 21];61(2):[cerca de 12 pantallas]. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S234098942020000200001&script=sci_arttext&lng=en

34. Rico-Fontalvo JE, Pájaro-Galvis N, Leal-Martínez V, Daza-Arnedo R, Rey-Vela E, Salgado-Montiel LG, Pomares-Lara A. Plasmaféresis como opción terapéutica en infección por COVID-19. *Rev Univ Ind Santander Salud* [Internet]. 2020 [citado 2021 jul 20];52(3):[cerca de 12 pantallas]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S012108072020000300311&script=sci_arttext
35. Keith P, Day M, Choe C, Perkins L, Moyer L, Hays E, et al. The successful use of therapeutic plasma exchange for severe COVID-19 acute respiratory distress syndrome with multiple organ failure. *SAGE Open Med Case Rep* [Internet]. 2020 [citado 2021 jul. 20];8:[cerca de 4 pantallas]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/2050313x20933473>
36. Beraud M, Al Hashami S, Lozano M, Bah A, Keith P. Role of therapeutic plasma exchange in the management of COVID-19-induced cytokine storm syndrome. *Transfus Apher Sci* [Internet]. 2022 [citado 2022 oct. 15];61(4):[cerca de 8 pantallas]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transci.2022.103433>
37. Yiğenoğlu, Tuğçe Nur. Extracorporeal blood purification treatment options for COVID-19: The role of immunoadsorption. *Transfusion and Apheresis Science* [Internet]. 2020 [citado 2022 oct. 15];59(4):[cerca de 12 pantallas]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7316033/>
38. Saavedra D, Añé-Kourí AL, Sánchez N, Filgueira LM, Betancourt J, Herrera C, et al. An anti-CD6 monoclonal antibody (itolizumab) reduces circulating IL-6 in severe COVID-19 elderly patients. *Immunity Ageing* [Internet]. 2020 [citado 2021 jul 20];17(1):[cerca de 8 pantallas]. Disponible en: <https://immunityageing.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s12979-020-00207-8.pdf>
39. Venegas-Rodríguez R, Santana-Sanchez R, Peña-Ruiz R, Bequet-Romero M, Hernández-Cedeño M, Santiesteban-Licea B. CIGB-258 immunomodulatory peptide: a novel promising treatment for critical and severe COVID-19 patients. *MedRxiv* [Internet]. 2020 [citado 2022 jul. 2];[cerca de 13 pantallas]. Disponible en: https://scholar.google.cl/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=39.%09Venegas-Rodr%C3%ADguez+R%2C+Santana-Sanchez+R%2C+Pe%C3%B1a-

[Ruiz+R%2C+Bequet-Romero+M%2C+Hern%C3%A1ndez-Cede%C3%B1o+M%2C+Santiesteban-Licea+B.+ClGB-258+immunomodulatory+peptide%3A+a+novel+promising+treatment+for+critical+and+severe+COVID-19+patients.&btnG=](#)

40. Díaz Y, Ramos-Suzarte M, Martín Y, Calderón NA, Santiago W, Viñet O, et al. Use of a humanized anti-CD6 monoclonal antibody (itolizumab) in elderly patients with moderate COVID-19. *Gerontology* [Internet]. 2020 [citado 2022 jul. 2];66(6):[cerca de 9 pantallas]. Disponible en: <https://karger.com/ger/article-pdf/66/6/553/2839717/000512210.pdf>

41. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA* [Internet]. 2020 [citado 2021 jul. 2];323(13):[cerca de 5 pantallas.]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2762130>

42. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 transmission and pathogenesis. *Trends Immunol* [Internet]. 2020 [citado 2022 jul. 20];41(12):1100-15. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1471490620302337?via%3Dihub>

43. Monroy-Gómez J, Torres-Fernández O. Efectos de los coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV) y del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV) en el sistema nervioso. ¿Qué esperar del SARS-CoV-2? *Biomedica* [Internet]. 2020 [citado 2022 jul. 20]; 40(Supl. 2):173-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7676825/>

44. Alvarado AI, Bandera AJ, Carreto BLE, et al. Etiología y fisiopatología del SARS-CoV-2. *Rev Latin Infect Pediatr* [Internet]. 2020 [citado 2022 jul. 22];33(suppl: 1):5-9. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/infectologia/lip-2020/lips201b.pdf>

45. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veessler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell* [Internet].

- 2020 [citado 2021 jul. 22];181(2):281-292.e6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>
46. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Emergence, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res* [Internet]. 2020 [citado 2021 jul. 20];24:[cerca de 6 pantallas]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2090123220300540>
47. Alves A, Quispe Cornejo A, Ávila A, Valdivia A, et. al. Breve historia y fisiopatología del COVID-19. *Cuad Hosp Clín Rev* [Internet]. 2020 [citado 2022 Oct. 5];61(1):77-86. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8964880>
48. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* [Internet]. 2020 [citado 2022 sept. 21];395(10229):[cerca de 9 pantallas]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32171076/>
49. Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, Qi Y, et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *National Sci Rev* [Internet]. 2020 [citado 2022 jul. 20];7(6):[cerca de 5 pantallas]. Disponible en: <https://academic.oup.com/nsr/article/7/6/998/5804736>
50. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Hematol* [Internet]. 2020 [citado 2022 nov. 21];7(6):[cerca de 2 pantallas]. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanhae/article/PIIS2352-3026\(20\)30145-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanhae/article/PIIS2352-3026(20)30145-9/fulltext)
51. Ackermann M, Verleden Stijn E, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger, F, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 [citado 2022 nov. 10];383(2):[cerca de 8 pantallas]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7412750/pdf/nihms-1610775.pdf>
52. Tabibi S, Tabibi T, Conic RRZ, Banisaeed N, Streiff MB. Therapeutic plasma exchange: a potential management strategy for critically ill COVID-19 patients. *J*

Intensive Care Med [Internet]. 2020 [citado 2022 nov. 10];35:[cerca de 8 pantallas]. Disponible en:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7391476/pdf/10.1177_0885066620940259.pdf

53. Keith P, Wells AH, Hodges J, Fast SH, Adams A, Scott LK. The therapeutic efficacy of adjunct therapeutic plasma exchange for septic shock with multiple organ failure: a single-center experience. Crit Care [Internet]. 2020 [citado 2022 nov. 21];24(1):[cerca de 8 pantallas]. Disponible en:

<https://link.springer.com/content/pdf/10.1186/s13054-020-03241-6.pdf>

54. Stahl K, Schmidt JJ, Seeliger B, Schmidt BMW, Welte T, Haller H, et al. Effect of therapeutic plasma exchange on endothelial activation and coagulation-related parameters in septic shock. Crit Care [Internet]. 2020 [citado 2022 nov. 21];24(1):[cerca de 9 pantallas]. Disponible en:

<https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-020-2799-5>

55. Gucyetmez B, Atalan HK, Sertdemir I, Cakir U, Telci L. Therapeutic plasma exchange in patients with COVID-19 pneumonia in intensive care unit: a retrospective study. Crit Care [Internet]. 2020 [citado 2021 nov. 2];24(1):[cerca de 9 pantallas]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7414262/>

56. Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. Nat Rev Nephrol [Internet]. 2020 [citado 2022 nov. 15];16(6):[cerca de 9 pantallas]. Disponible en:

<https://www.nature.com/articles/s41581-020-0284-7.pdf>

57. Asgharpour M, Mehdinezhad H, Bayani M, Sadeghi M, Zavareh H, Hamidi SH, et al. Effectiveness of extracorporeal blood purification (hemoadsorption) in patients with severe coronavirus disease 2019. BMC Nephrology [Internet]. 2020 [citado 2021 nov. 2];2:[cerca de 9 pantallas]. Disponible en:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7439633/pdf/12882_2020_Article_2020.pdf

58. Broman ME, Hansson F, Vincent J-L, Bodelsson M. Endotoxin and cytokine reducing properties of the oXiris membrane in patients with septic shock: A randomized crossover double-blind study. PLOS ONE [Internet]. 2019 [citado 2021

nov. 1];1(14):[cerca de 10 pantallas]. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0220444&type=printable>

59. United States Food and Drug Administration. Regulatory letter to Seraph 100 Microbind Affinity Blood Filter¹. Terumo BCT, Inc. [Internet]. Fda.gov. 2020 [citado 2022 oct. 28]:1-7. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/137101/download>

60. United States Food and Drug Administration. Regulatory letter to Spectra Optia Apheresis System¹ with the Depuro D2000 Adsorption. Terumo BCT, Inc. [Internet]. Fda.gov. 2020 [citado 2022 oct. 20]:1-10. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/137101/download> <https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-use-authorizations-medical-devices/covid-19-emergency-use-authorizations-medical-devices>

61. Yamada C. Therapeutic Apheresis. In: Robert W. Clinical Principles of Transfusion Medicine. [Internet]. United States: Elsevier; 2018 [citado 2022 oct. 8]:169-176. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780323544580000143>

62. Misanovic V, Pokraj D, Zubcevic S, Hadzimuratovic A, Rahmanovic S, Dizdar S, et al. Plasmapheresis in pediatric intensive care unit. Med Arch [Internet]. 2016 [citado 2021 nov. 1];70(5):[cerca de 4 pantallas]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5136426/pdf/MA-70-332.pdf>

63. Jamilloux Y, Henry T, Belot A, Viel S, Fauter M, Jammal T, et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. Autoimmun Rev [Internet]. 2020 [citado 2021 nov. 14];19:[cerca de 9 pantallas]. Disponible en: <https://hal.science/hal-03490690/document>

64. Zhang B, Zhou X, Zhu C, Feng F, Qiu Y, Feng J, et al. Immune phenotyping based on neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19. MedRxiv Rev [Internet]. 2020 [citado 2021 nov. 8];19:[cerca de 42 pantallas.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7350507/pdf/fmolb-07-00157.pdf>

65. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* [Internet]. 2017 [citado 2021 nov. 12];39(5):[cerca de 10 pantallas]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7079893/pdf/281_2017_Article_629.pdf
66. Gómez Almaguer D. Plasmaféresis terapéutica. En: Gutiérrez Lizardi P, Gutiérrez Jiménez P. *Protocolos y procedimientos en el paciente crítico*. 2ed [Internet]. México: Editorial El Manual Moderno; 2022. p.114-17 [citado 2022 en. 17]. Disponible en: https://www.google.com/cu/books/edition/Protocolos_y_procedimientos_en_el_pacien/BeJ9EAAQBAJ?hl=es&gbpv=1&dq=cap.74+plasmaferesis+terapeutica&pg=RA1-PA114&printsec=frontcover
67. Fernández-Zarzoso M, Gómez-Seguí I, de la Rubia J. Intercambio plasmático terapéutico: Revisión de las indicaciones actuales. *Ciencia de la Transfusión y la Aféresis* [Internet]. 2019 [citado 2022 jun. 19];58(3):247-53. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1473050219300564>
68. Parra-Salinas I, González-Rodríguez VP, Gracia-Pina JA, Gimeno- Lozano JJ, García-Erce JA. Benefit in long-term response and mortality of treatment with intravenous immunoglobulin prior to plasmapheresis in peripheral polyneuropathies. *Transfus Clin Biol* [Internet]. 2017 [citado 2021 nov. 13];24(1):[cerca de 5 pantallas]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27865608/>
69. Ronco C, Reis T, De Rosa S. Coronavirus epidemic and extracorporeal therapies in intensive care: si vis pacem para bellum. *Blood Purif* [Internet]. 2020 [citado 2021 nov. 12];49(3):[cerca de 5 pantallas]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7179535/pdf/bpu-0049-0001.pdf>
70. Gordon C, Amissah-Arthur MB, Gayed M, et al. The british Society for Rheumatology Standards, Audit and Guidelines Working Group. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus

- erythematosus in adults. Rheumatology [Internet]. 2018 [citado 2021 nov. 1];57(1):[cerca de 5 pantallas]. Disponible en: <https://academic.oup.com/rheumatology/article-pdf/57/1/e1/22779088/kex286.pdf>
71. Ortiz-Salas P, Velez-van-Meerbeke A, Galvis-Gomez CA, Rodriguez JH. Human Immunoglobulin Versus Plasmapheresis in Guillain–Barre Syndrome and Myasthenia Gravis: A Meta-Analysis. J Clin Neuromusc Dis [Internet]. 2016 [citado 2021 nov. 20];18(1):[cerca de 11 pantallas]. Disponible en: https://scholar.google.cl/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=Ortiz-Salas+P%2C+Velez-van-Meerbeke+A%2C+Galvis-Gomez+CA%2C+Rodriguez+JH.+Human+Immunoglobulin+Versus+Plasmapheresis+in+Guillain%E2%80%93Barre+Syndrome+and+Myasthenia+Gravis%3A+A+Meta-Analysis+J+Clin+Neuromusc+&btnG=
72. Luo S, Yang L, Wang C, Liu C, Li D. Clinical observation of 6 severe COVID-19 patients treated with plasma exchange or tocilizumab. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban [Internet]. 2020 [citado 2022 nov. 23];25;49(2):227-231. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32391669/>
73. Beraud M, Sabria Al Hashami, Miquel Lozano, Aicha Bah, Philip Keith Role of therapeutic plasma exchange in the management of COVID-19-induced cytokine storm syndrome. Transfus Apher Sci [Internet]. 2022 [citado 2022 dic. 15];61(4):[cerca de 20 pantallas]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35341691/>
74. Ginikopoulou Evdoxia. Plasma exchange and COVID 19. Transfus Apher Sci [Internet]. 2022 [citado 2022 dic. 10];61(6):[cerca de 10 pantallas]. Disponible en: [https://www.trasci.com/article/S1473-0502\(22\)00298-1/fulltext](https://www.trasci.com/article/S1473-0502(22)00298-1/fulltext)
75. Knaup H, Stahl K, Schmidt BMW, Idowu TO, Busch M, Wiesner O, et al. Early therapeutic plasma exchange in septic shock: a prospective open-label nonrandomized pilot study focusing on safety, hemodynamics, vascular barrier function, and biologic markers. Crit Care [Internet]. 2018 [citado 2021 nov. 16];22(1):[cerca de 11 pantallas]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30373638/>

76. Kamran SM, Mirza Z-e-H, Naseem A, Liaqat J, Fazal I, Alamgir W, et al. Therapeutic plasma exchange for coronavirus disease-2019 triggered cytokine release syndrome; a retrospective propensity matched control study. PLoS ONE [Internet]. 2021 [citado 2022 nov. 16];16(1):[cerca de 11 pantallas]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7790281/>
77. Hassaniazad M, Sadegh Vahedi M, Reza Samimaghham H, Gharibzadeh A, Beyranvand S, Abbasi H, Reza Nikpoor A. Improvement of clinical outcome, laboratory findings and inflammatory cytokines levels using plasmapheresis therapy in severe COVID-19 cases. Respir Med [Internet]. 2021 [citado 2022 nov. 3];189:[cerca de 8 pantallas]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34757278/>
78. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. Crit Rev Clin Lab Sci [Internet]. 2020 [citado 2021 nov. 2];57:[cerca de 11 pantallas.]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7284147/pdf/ILAB_A_1770685.pdf
79. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. Am J Hematol [Internet]. 2020 [citado 2022 dic. 7];95(7):[cerca de 13 pantallas]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7262337/pdf/AJH-95-834.pdf>
80. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. BMJ [Internet]. 2020 [citado 2021 nov. 2];26:[cerca de 10 pantallas]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7190011/>
81. Xia X, Wen M, Zhan S, He J, Chen W. An increased neutrophil/lymphocyte ratio is an early warning signal of severe COVID-19. J South Med Univ [Internet]. 2020 [citado 2021 dic. 16];40(3):[cerca de 4 pantallas]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7167308/pdf/nfykdxxb-40-202003333.pdf>
82. Vafadar Moradi E, Teimouri A, Rezaee R, Morovatdar N, Foroughian M, Layegh P, et al. Increased age, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and white

- blood cells count are associated with higher COVID-19 mortality. Am J Emerg Med [Internet]. 2021 [citado 2022 dic. 20];40:[cerca de 3 pantallas]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7717776/pdf/main.pdf>
83. Alfaro-Murillo A, Lazo-Paéz G. Linfocitopenia hemofagocítica secundaria y síndrome de liberación de citoquinas en COVID-19, ¿entidades iguales o diferentes? Rev Chilena Infectol [Internet]. 2021 [citado 2023 dic. 9];38(2):[cerca de 7 pantallas]. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/rci/v38n2/0716-1018-rci-38-02-0271.pdf>
84. Villa G, Neri M, Bellomo R, Cerda J, De Gaudio AR, De Rosa S, et al. Nomenclature for renal replacement therapy and blood purification techniques in critically ill patients: practical applications. Crit Care [Internet]. 2016 [citado 2021 oct. 2];20(1):[cerca de 7 pantallas]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5056485/pdf/13054_2016_Article_1456.pdf
85. Anaya F. Aféresis terapéutica [tesis]. España: Universidad Complutense de Madrid; 2019. Disponible en: <https://isanidad.com/wp-content/uploads/2019/07/Memoria-AFERESIS-TERAPEUTICA-Enero-Junio-2019-1.pdf>
86. Sánchez AP, Ward DM. Therapeutic apheresis for renal disorders. Semin Dial [Internet]. 2012 [citado 2022 nov. 4];25(2):[cerca de 8 pantallas]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1525-139X.2011.01022.x>
87. Morath C, Weigand MA, Zeier M, Speer C, Tiwari-Heckler S, Merle U. Plasma exchange in critically ill COVID-19 patients. Crit Care [Internet]. 2020 [citado 2022 nov. 6];24(1):[cerca de 5 pantallas]. Disponible en: <https://ccforum.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s13054-020-03171-3.pdf>
88. Sarfraz A, Singh Makkar S, Sarfraz Z, Hathaway D, Paul T, Khawar Sana M, et al. Therapeutic plasma exchange and COVID-19: a rapid review. J Clin Immunol Immunother [Internet]. 2020 [citado 2022 nov. 22];6(4):[cerca de 6 pantallas]. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Zouina-Sarfraz/publication/344411770_Therapeutic_Plasma_Exchange_And_COVID-19_A_Rapid_Review/links/5f72c1d9299bf1b53efc96a4/Therapeutic-Plasma-

89. Farooqi F, Dhawan N, Morgan R, Dinh J, Nedd K, Yatzkan G. Treatment of severe COVID-19 with tocilizumab mitigates cytokine storm and averts mechanical ventilation during acute respiratory distress: a case report and literature review. Trop Med Infect Dis [Internet]. 2020 [citado 2022 dic. 2];5(3):[cerca de 21 pantallas.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7559384/pdf/tropicalmed-05-00112.pdf>
90. Swol J, Lorusso R. Additive treatment considerations in COVID-19: the clinician's perspective on extracorporeal adjunctive purification techniques. Artif Organs [Internet]. 2020 [citado 2021 nov. 1];44(9):[cerca de 8 pantallas]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7300593/>
91. Ankawi G, Neri M, Zhang J, Breglia A, Ricci Z, Ronco C. Extracorporeal techniques for the treatment of critically ill patients with sepsis beyond conventional blood purification therapy: the promises and the pitfalls. Crit Care [Internet]. 2018 [citado 2021 dic. 25];22(1):[cerca de 8 pantallas]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30360755>
92. Liu HD, Su L, Winters JL, Thibodeaux SR, Park YA, Wu Y, et al. Considerations for immune effector cell therapy collections: a white paper from the American Society for Apheresis. Cytotherapy [Internet]. 2022 [citado 2022 dic. 2];24(9):[cerca de 6 pantallas]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35398001/>
93. Ipe TS, Pham HP, Williams LA. Critical updates in the 7th edition of the American Society for Apheresis guidelines. J Clin Apher [Internet]. 2018 [citado 2022 dic. 20];33(1):[cerca de 6 pantallas]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28653762/>
94. Stahl K, Bode C, David S. First do no harm beware the risk of therapeutic plasma exchange in severe COVID-19. Crit Care [Internet]. 2020 [citado 2022 dic. 20];24(9):[cerca de 6 pantallas]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35398001/>

- 2]; 24(1):[cerca de 4 pantallas]. Disponible en: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-020-03070-7>
95. Kaplan A, Fridey J. Therapeutic apheresis (plasma exchange or cytapheresis): Complications. UpToDate [Internet] 2022 [citado 2022 dic. 2]: [cerca de 5 pantallas]. Disponible en: <https://medilib.ir/uptodate/show/7942>
96. Khamis F, Al-Zakwani I, Al Hashmi S, Al Dowaiqi S, Al Bahrani M, Pandak N, et al. Therapeutic plasma exchange in adults with severe COVID-19 infection. Int J Infect Dis [Internet]. 2020 [citado 2022 dic. 2];99:[cerca de 6 pantallas]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32585284/>
97. Antonic M, Gubensek J, Buturovic-Ponikvar J, Ponikvar R. Treatment efficacy and safety during plasma exchange with citrate anticoagulation: A randomized study of 4 versus 15% citrate. Artif Organs [Internet]. 2016 [citado 2022 dic. 4];40(4):368-75. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26365587>
98. Salgado Arocena O, González Suárez T, Olivares Mustelier D, González Iglesia AI, Fernández Delgado ND. Plasmaféresis terapéutica en enfermedades hematológicas en el Instituto de Hematología e Inmunología (IHI). Rev Cuba Hematol, Inmunolog y Hemoter [Internet]. 2017 [citado 2021 dic. 20];36:[cerca de 6 pantallas]. Disponible en: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/851>
99. David S, Bode C, Putensen C, Welte T, Stahl K, Busch M, et al. Intercambio plasmático terapéutico adyuvante en shock séptico. Medicina de Cuidados Intensivos [Internet]. 2021 [citado 2022 sept. 2];47(3):[cerca de 5 pantallas]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-06339-1>
100. Connelly-Smith L, Dunbar NM. The 2019 guidelines from the American Society for Apheresis: what's new? Curr Opin Hematol [Internet]. 2019 [citado 2023 sept. 20];26(6):[cerca de 8 pantallas]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/moh.0000000000000534>
101. Kaplan AA. Therapeutic plasma exchange: A technical and operational review. J Clin Apher [Internet]. 2013 [citado 2022 dic. 22];28(1):[cerca de 8 pantallas]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23420589/>

102. Truong DC, Auld SC, Barker NA, Amigo S, Wynn AT, Cobb J. Intercambio plasmático terapéutico para la hiperviscosidad asociada a COVID-19. Transfus [Internet]. 2021 [citado 2022 sept. 13];61:[cerca de 9 pantallas]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33231313/>
103. Honore PM, Barreto Gutierrez L, Kugener L, Redant S, Attou R, Gallerani A, et al. Plasma exchange in critically ill COVID-19 patients improved inflammation, microcirculatory clot formation, and hypotension, thereby improving clinical outcomes: fact or fiction? Crit Care [Internet]. 2020 [citado 2022 dic. 14];24(1):[cerca de 6 pantallas]. Disponible en: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-020-03262-1>
104. Di Scala G, Bettiol A, Cojan RD, Finocchi M, Silvestri E, Emmi G. Efficacy of the anti-IL 17 secukinumab in refractory Behçet's syndrome: A preliminary study. J Autoimmun [Internet]. 2019 [citado 2022 dic. 15];97:[cerca de 4 pantallas.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30213443/>
105. Patel P, Nandwani V, Vanchiere J, Conrad SA, Scott LK. Use of therapeutic plasma exchange as a rescue therapy in 2009 pH1N1 influenza A-An associated respiratory failure and hemodynamic shock. Pediatr Crit Care Med [Internet]. 2011 [citado 2022 dic. 16];12(2):[cerca de 5 pantallas]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20453703/>
106. Guevara-Silva E, Castro Suarez S, Caparó-Zamalloa C, Cortez Escalante J, Meza-Vega M. Características clínicas y respuesta al recambio plasmático terapéutico en los pacientes con síndrome de Guillain Barré. Rev Peru Med Exp Salud Publica [Internet]. 2021[citado 2022 mzo. 23];38(1):[cerca de 6 pantallas]. Disponible en: https://scholar.google.cl/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=Guevara-Silva+E%2C+Castro+Suarez+S%2C+Capar%C3%B3-Zamalloa+C%2C+Cortez+Escalante+J%2C+Meza-Vega+M.+Caracter%C3%ADsticas+cl%C3%ADnicas+y+respuesta+al+recambio+plasm%C3%A1tico+terap%C3%A9utico+en+los+pacientes+con+s%C3%ADndrome+de+Guillain+Barr%C3%A9.+Rev+Peru+Med+Exp+Salud+Publica&btnG=

107. Chevret S, Hughes RAC, Annane D. Plasma exchange for Guillain Barré syndrome. Cochrane Libr [Internet]. 2017 [citado 2023 dic. 18];2(2):[cerca de 4 pantallas]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28241090/>
108. Vallejo Serna R, Cantor González JF, Arce Gálvez L. Síndrome de Guillain-Barré asociado a COVID-19: diagnóstico, tratamiento y rehabilitación. Neurology Perspectives [Internet]. 2021 [citado 2022 dic. 10]; 1(1):[cerca de 8 pantallas]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurop.2021.03.003>
109. Oji S, Nomura K. Immunoabsorption in neurological disorders. Transfus Apher Sci [Internet]. 2017 [citado 2023 dic. 15];56(5):[cerca de 11 pantallas]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28919008/>
110. Maheshwari A, Sharma RR, Prinja S, Hans R, Modi M, Sharma N, et al. Cost-minimization analysis in the Indian subcontinent for treating Guillain Barre Syndrome patients with therapeutic plasma exchange as compared to intravenous immunoglobulin. J Clin Apher [Internet]. 2018 [citado 2023 dic. 12];33(6):[cerca de 7 pantallas]. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Ashish-Maheshwari-2/publication/328347920_Cost-minimization_analysis_in_the_Indian_subcontinent_for_treating_Guillain_Barre_Syndrome_patients_with_therapeutic_plasma_exchange_as_compared_to_intravenous_immunoglobulin/links/5c6e4ac04585156b570d52af/Cost-minimization-analysis-in-the-Indian-subcontinent-for-treating-Guillain-Barre-Syndrome-patients-with-therapeutic-plasma-exchange-as-compared-to-intravenous-immunoglobulin.pdf
111. Hofstadt-van U, Stankovic S, Kelbel C, Oswald D, Larrosa Lombardi S. Complement inhibition initiated recovery of a severe myasthenic crisis with COVID-19. J Neurol [Internet]. 2021 [citado 2022 dic. 13];268(9):[cerca de 7 pantallas]. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00415-021-10428-6.pdf>
112. Anand P, Slama MCC, Kaku M, Ong C, Cervantes-Arslanian AM, Zhou L, et al. COVID-19 in patients with myasthenia gravis. Muscle Nerve [Internet]. 2020 [citado 2022 dic. 15];62(2):[cerca de 5 pantallas]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32392389/>

113. Gummi RR, Kukulka NA, Deroche CB, Govindarajan R. Factors associated with acute exacerbations of myasthenia gravis. *Muscle and Nerve* [Internet]. 2019 [citado 2023 dic. 16];60(6):[cerca de 7 pantallas]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31469909/>
114. Martínez G, Torres Rives B, Sánchez Rodríguez V, Martiatu Hendrich M, Rodríguez Pelier C. Autoanticuerpos para diagnóstico y pronóstico en artritis reumatoide: inmunoensayo cubano con péptido citrulinado del fibrinógeno. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba* [Internet]. 2021 [citado 2022 nov. 12];11(1):[cerca de 8 pantallas]. Disponible en: <http://revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/835>
115. Rodríguez PC, Prada DM, Moreno E, Aira LE, Molinero C. The anti-CD6 antibody itolizumab provides clinical benefit without lymphopenia in rheumatoid arthritis patients: results from a 6-month, open label Phase I clinical trial. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2018 [citado 2023 febr. 2];191(2):[cerca de 9 pantallas]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28963724/>
116. Pons-Estel G, Serrano R, Lozano M, Cid J, Cervera R. Recambio plasmático en las enfermedades autoinmunes sistémicas. *Journals & Books* [Internet]. 2013 [citado 2022 nov. 23];14(2):[cerca de 7 pantallas]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1577356613000183?via%3Dihub>
117. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* [Internet]. 2016 [citado 2023 oct. 20];315:[cerca de 7 pantallas]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26903336/>
118. Adeli SH, Asghari A, Tabarraii R, Shajari R, Afshari S. Intercambio terapéutico de plasma como terapia de rescate en pacientes con enfermedad por coronavirus 2019: una serie de casos. *Pol Arch Intern Med* [Internet]. 2020 [citado 2023 my. 20];130(5):[cerca de 4 pantallas]. Disponible en: <https://www.mp.pl/paim/issue/article/15340/>

119. Fortenberry JD, Nguyen T, Grunwell JR, Aneja RK, Wheeler D. Therapeutic Plasma Exchange in Children With Thrombocytopenia-Associated Multiple Organ Failure: The Thrombocytopenia-Associated Multiple Organ Failure Network Prospective Experience. *Crit Care Med* [Internet]. 2019 [citado 2021 my. 21];47(3):[cerca de 5 pantallas]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30531184/>
120. Evans L, Rhodes A, Alhazzani, W. Campaña Sobrevivir a la sepsis: guías internacionales para el manejo de la sepsis y el shock séptico. *Intensive Care Med* [Internet]. 2021 [citado 2023 my. 2];47:[cerca de 15 pantallas]. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>
121. Bosnak M, Erdogan S, Aktekin EH, Bay A. Therapeutic plasma exchange in primary hemophagocytic lymphohistiocytosis: reports of two cases and a review of the literature. *Transfus Apher Sci* [Internet]. 2016 [citado 2022 my 2];55(3):[cerca de 15 pantallas]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1473050216301276>
122. Huang J, Song G, Yin Z, He W, Zhang L, Kong W, et al. Rapid reduction of antibodies and improvement of disease activity by immunoadsorption in Chinese patients with severe systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2016 [citado 2022 my. 12];35:[cerca de 6 pantallas]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27488202/>
123. Soyuöz A, Karadag Ö, Karaagaç T, Kılıç L, Bilgen S, A, Özcebe OI. Therapeutic plasma exchange for refractory SLE: a comparison of outcomes between different sub-phenotypes. *Eur J Rheumatol* [Internet]. 2018 [citado 2022 my. 20];5:[cerca de 7 pantallas]. Disponible en: <https://eurjrheumatol.org/content/files/sayilar/213/buyuk/32-363.pdf>
124. Tominaga C, Yamamoto M, Imai Y, Yamanishi K. A case of old age-onset generalized pustular psoriasis with a deficiency of IL-36RN (DITRA) treated by granulocyte and monocytepheresis. *Case Rep Dermatol* [Internet]. 2015 [citado 2022 my. 25];7(1):[cerca de 6 pantallas]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25848350/>

125. Kanekura T, Seishima M, Honma M, et al. Therapeutic depletion of myeloid lineage leukocytes by adsorptive apheresis for psoriatic arthritis: Efficacy of a non-drug intervention for patients refractory to pharmacologics. J Dermatol [Internet]. 2017 [citado 2022 ag. 16];44(12):[cerca de 7 pantallas]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1346-8138.13975>
126. Kang CM, Gaspard N, La Roche SM, Foreman B. Survey of the diagnostic and therapeutic approach to new-onset refractory status epilepticus. Seizure [Internet]. 2017 [citado 2022 mzo. 18];46:[cerca de 6 pantallas]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1059131117300985>
127. Martínez Reyes A, García-Cifuentes E, Torres Camacho I, Peralta Uribe JL, Santana Porras J, Millán Pérez S. Enfoque clínico y terapéutico de la encefalitis autoinmune. Univ Med [Internet]. 2022 [citado 2022 ag.12];63(4):[cerca de 7 pantallas]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/363867098_Enfoque_clinico_y_terapeutico_de_la_encefalitis_autoinmune/fulltext/637e70aa2f4bca7fd085428d/Enfoque-clinico-y-terapeutico-de-la-encefalitis-autoinmune.pdf?_tp=eyJjb250ZXh0Ijp7ImZpcnN0UGFnZSI6InB1YmxpY2F0aW9uIiwicGFnZSI6InB1YmxpY2F0aW9uIn19
128. Sculier C, Gaspard N. New onset refractory status epilepticus (NORSE). Seizure [Internet]. 2019 [citado 2022 ag. 15];68:[cerca de 3 pantallas]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1059131118301924?via%3Dihub>
129. Steardo L, Steardo L, Zorec R, Verkhatsky A. Neuroinfection may contribute to the pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19. Acta Physiol [Internet]. 2020 [citado 2022 ag. 14];229(3):[cerca de 4 pantallas]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/apha.13473>
130. Palacios-Mendoza M. Estado Epiléptico Refractario de Aparición Reciente (NORSE): Rev Ecuatoriana Neurol [Internet]. 2021 [citado 2022 ag. 2];30(3):[cerca de 8 pantallas]. Disponible en: <https://revecuatneurol.com/wp-content/uploads/2022/01/10.46997revecuatneurol30300068.pdf>

131. Talotta R, Robertson E. Autoimmunity as the comet tail of COVID-19 pandemic. *World J Clin Cases* [Internet]. 2020 [citado 2022 sept. 2];8(17):[cerca de 18 pantallas]. Disponible en: <https://f6publishing.blob.core.windows.net/8491bd12-5ef5-4416-8902-95e8da621dee/WJCC-8-3621.pdf>
132. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 [citado 2022 jun. 12];382(26):[cerca de 12 pantallas]. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2009191?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
133. Lazarian G, Quinquenel A, Bellal M. Autoimmune hemolytic anemia associated with Covid19 infection. *Br J Haematol* [Internet]. 2020 [citado 2022 nov. 2];190(1):[cerca de 3 pantallas]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.16794>
134. Montiel DE, Torres Taboada E, Jarolin M, Taboada V, Alderete CL, Negri L. Púrpura trombocitopénica inmune en un paciente con COVID-19. *Rev Salud Pub Paraguay* [Internet]. 2021 [citado 2022 nov. 17];11(1):[cerca de 6 pantallas]. Disponible en: <http://scielo.iics.una.py/pdf/rspp/v11n1/2307-3349-rspp-11-01-117.pdf>
135. Bonometti R, Sacchi MC, Stobbioneet P, Lauritano EC, Tamiazzo S, Marchegiani A, et al. The first case of systemic lupus erythematosus (SLE) triggered by COVID-19 infection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. [Internet] 2020 [citado 2022 sept. 6];24:[cerca de 7 pantallas]. Disponible en: <https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/9695-9697.pdf>
136. Baimukhamedov Ch, Barskova T, Matucci-Cerinic M. Arthritis after SARS-CoV-2 infection. *The Lancet Rheumatol* [Internet]. 2021 [citado 2022 sept. 25];3(5):[cerca de 4 pantallas]. Disponible en: [https://www.thelancet.com/cms/10.1016/S2665-9913\(21\)00067-9/attachment/9f543581-d337-4187-90a4-8ded49ba5828/mmc1.pdf](https://www.thelancet.com/cms/10.1016/S2665-9913(21)00067-9/attachment/9f543581-d337-4187-90a4-8ded49ba5828/mmc1.pdf)
137. Cheung EW, Zachariah P, Gorelik M, Boneparth A, Kernie SG, Orange JS, et al. Multisystem inflammatory syndrome related to COVID-19 in previously healthy children and adolescents in New York City. *JAMA* [Internet]. 2020 [citado

- 2022 sept. 19];324(3):[cerca de 3 pantallas]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2767207>
138. González Costa M, Padrón González AA. Factores etiopatogénicos de las enfermedades autoinmunes en el siglo XXI. Rev Cubana Invest Biomed [Internet]. 2021 [citado 2022 oct. 12];40(1):[cerca de 10 pantallas]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ibi/v40n1/1561-3011-ibi-40-01-e842.pdf>
139. Angileri F, Legare S, Gammazza AM, Conway de Macario E, Macario AJL, Cappello F. Is molecular mimicry the culprit in the autoimmune haemolytic anaemia affecting patients with COVID-19? Br J Haematol [Internet]. 2020 [citado 2022 sept.13];190(2):[cerca de 3 pantallas]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/bjh.16883>
140. Teixeira TA, Bernárdez FS, Oliveira Y C, Hsieh M K, et al. SARS-CoV-2 and multiorgan damage: what men's health specialists should know about the COVID-19 pathophysiology. IBJU [Internet]. 2021 [citado 2022 sept. 15];47(3):[cerca de 10 pantallas]. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/ibju/a/88vxkL7HzbS6gqSDXmh3KBM/?format=pdf&lang=en>
141. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet [Internet]. 2020 [citado 2022 sept. 14];395(10234):[cerca de 3 pantallas]. Disponible en: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2930937-5>
142. Lu C, Li S, Liu Y. Role of immunosuppressive therapy in rheumatic diseases concurrent with COVID-19. Ann Rheum Dis [Internet]. 2020 [citado 2022 sept. 28];79(6):[cerca de 3 pantallas]. Disponible en: <https://covid-9.conacyt.mx/jspui/bitstream/1000/2529/1/1102035.pdf>
143. Ehrenfeld M, Tincani A, Andreoli L, Cattalini M, Greenbaum A, Kanduc D, et al. Covid-19 and autoimmunity. Autoimmun Rev [Internet]. 2020 [citado 2022 oct. 12];19(8):[cerca de 10 pantallas]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7289100/pdf/main.pdf>
144. Sanyaolu A, Okorie C, Marinkovic A, Patidar R, Younis K, Desai P, et al. Comorbidity and its Impact on patients with COVID-19. SN Compr Clin Med [Internet]. 2020 [citado 2022 oct. 14];2:[cerca de 7 pantallas]. Disponible en:

<http://61.8.75.226/itblog/attachments/article/2750/Comorbidity%20and%20its%20Impact%20on%20Patients%20with%20COVID-19.pdf>

145. Rodríguez López IR, Hernández Gil E. Manejo de la COVID-19 en Cuba: su relación con la inmunología. Medimay [Internet]. 2021 [citado 2022 oct. 13];28(1):[cerca de 17 pantallas]. Disponible en: https://revcmhabana.sld.cu/index.php/rcmh/article/download/1948/pdf_303

146. Ahmad Malik J, Ahmed S, Shinde M, Almermesh MHS, Alghamdi S, Hussain A, et al. The impact of COVID-19 on comorbidities: a review of recent updates for combating it. Saudi J Biol Sci [Internet]. 2022 [citado 2022 dic. 10];29(5):[cerca de 13 pantallas.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8828435/pdf/main.pdf>

147. Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The novel coronavirus originating in Wuhan, China: challenges for global health governance. JAMA [Internet]. 2020 [citado 2022 en. 15];323(8):[cerca de 2 pantallas.]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2760500>

148. Chen Y, Klein SL, Garibaldi BT, Li H, Wu C, Osevala NM, et al. Aging in COVID-19: vulnerability, immunity and intervention. Ageing Res Rev [Internet]. 2021 [citado 2022 en. 19];65:[cerca de 3 pantallas]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568163720303408?via%3Dihub>

149. Jain V, Yuan J-M. Systematic review and meta-analysis of predictive symptoms and comorbidities for severe COVID-19 infection. MedRxiv [Internet]. 2020 [citado 2022 jun. 13]:[cerca de 25 pantallas]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.15.20035360v1.full.pdf>

150. Lim S, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. Nat Rev Endocrinol [Internet]. 2021 [citado 2022 jun. 20];17(1):[cerca de 19 pantallas]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41574-020-00435-4.pdf>

151. Yang J, Hu J, Zhu C. Obesity aggravates COVID-19: A systematic review and meta-analysis. J Med Virol [Internet]. 2021 [citado 2022 jun. 16];93(1):[cerca de 9 pantallas]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32603481/>

152. Bhaskar S, Sinha A, Banach M, Mittoo S, Weissert R, Kass JS, et al. Cytokine Storm in COVID-19. Immunopathological Mechanisms, Clinical Considerations, and Therapeutic Approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper. *Front Immunol* [Internet]. 2020 [citado 2022 ago. 20];11:[cerca de 4 pantallas]. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.01648/full>
153. Patidar GK, Land KJ, Vrielink H, Rahimi-Levene N, Dann EJ, Al-Humaidan H, et al. Understanding the role of therapeutic plasma exchange in COVID-19: preliminary guidance and practices. *Vox Sang* [Internet]. 2021 [citado 2022 jun. 2];116(7):[cerca de 12 pantallas]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/vox.13067>
154. World Health Organization. A Global Collaboration to Accelerate the Development, Production and Equitable Access to New COVID-19 diagnostics, therapeutics and vaccines. *Saudi Medical J* May [Internet]. 2020 [citado 2022 jun. 2];41(5):[cerca de 6 pantallas]. Disponible en: <https://smj.org.sa/content/smj/41/5/560.full.pdf>
155. Comisión Económica para América Latina y el Caribe. Dimensionar los efectos del COVID-19 para pensar en la reactivación. [Internet]. México: CEPAL; 2020 [citado 2022 jun. 2]. Disponible en: https://repositorio.cepal.org/bitstream/handle/11362/45445/4/S2000286_es.pdf
156. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA* [Internet]. 2020 [citado 2022 jun. 22];323:[cerca de 10 pantallas.]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2764727>
157. Martínez Díaz E, Pérez Rodríguez R, Herrera Martínez L, Lage Dávila A, Castellanos Serra L. La industria biofarmacéutica cubana en el combate contra la pandemia de COVID-19. *Anales Academia Ciencias Cuba* [Internet]. 2020 [citado 2022 jun. 20];10(2):[cerca de 6 pantallas]. Disponible en: <https://revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/906/894>

158. COVID-19 – Sitio oficial de gobierno del Ministerio de Salud Pública en Cuba. [Internet]. 2020 [citado 2021 Dic. 5]. Disponible en: <https://salud.msp.gob.cu/category/covid-19/>
159. Acciones reguladoras del CECMED en apoyo al Plan de Enfrentamiento a la COVID-19. Anuario Cient [Internet]. 2020 [citado 2022 dic. 5];18:[cerca de 6 pantallas]. Disponible en: <https://www.cecmecmed.cu/publicaciones/anuario/anuario-cientifico-cecmecmed-2020>
160. García Delgado BM, Uramis Díaz E, María Fajardo E. Experiencia cubana en la producción local de medicamentos, transferencia de tecnologías y mejoramiento en el acceso a la salud. 2ed [Internet]. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2019 [citado 2021 dic. 2]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/53037>
161. Ministerio de Salud Pública. Protocolo de actuación nacional para la COVID-19, Versión 1.6. [Internet]. La Habana: MINSAP; 2021 [citado 2021 jul. 5]. Disponible en: <https://instituciones.sld.cu/pdvedado/files/2021/02/PROTOCOLO-V.6-FEB.pdf>
162. Chen G, Zhou Y, Ma J, Xia P, Qin Y, Li X. Is there a role for blood purification therapies targeting cytokine storm syndrome in critically severe COVID-19 patients? Ren Fail [Internet]. 2020 [citado 2022 en. 3];42(1):[cerca de 4 pantallas]. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/0886022X.2020.1764369>
163. Schwindenhammer V, Girardot T, Chaulier K, Grégoire A, Monard C, Huriaux L, et al. oXiris® Use in Septic Shock: Experience of Two French Centres. Blood Purif [Internet]. 2019 [citado 2022 en. 2];47(suppl 3):[cerca de 5 pantallas]. Disponible en: <https://karger.com/bpu/article/47/Suppl.%203/29/326841>
164. Jie M, Peng X, Yangzhong Z, Zhengyin L, Xiang Z, Jinglan W, et al. Potential effect of blood purification therapy in reducing cytokine storm as a late complication of critically ill COVID-19. Clinical Immunology [Internet]. 2020 [citado 2022 en. 2];214:[cerca de 9 pantallas.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7118642/pdf/main.pdf>

165. Dogan L, Kaya D, Sarikaya T, Zengin R, Dincer A, Akinci IO, et al. Plasmapheresis treatment in COVID-19–related autoimmune meningoencephalitis: Brain Behavior Immunity [Internet]. 2020 [citado 2022 en. 5];87:[cerca de 6 pantallas.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7204750/pdf/main.pdf>
166. Geise AV, Kleuzovich AO, Plotnikov GP, Rubtsov MS. Papel de las terapias extracorporeas en pacientes con SARS CoV-2 en casos críticos. Clin Anesthesiol Intensiv Care [Internet]. 2022 [citado 2022 nov.10];(1):3-10. Disponible en: <http://journals.ieu.kiev.ua/index.php/caic/article/download/14/21>
167. Rubtsov MS, Shukevich DL. Modern extracorporeal methods for critical conditions caused by systemic inflammatory response. Anesteziolog Reanimatol [Internet]. 2019 [citado 2022 en. 5];(4):20:[cerca de 11 pantallas]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.17116/anaesthesiology201904120>
168. Autorización de uso de emergencia (EUA) de la FDA para tratar la insuficiencia respiratoria aguda en pacientes con COVID-19. Terumo [Internet]. [Actualizado 2020 abr. 10; citado 2022 sept. 14]. Disponible en: [https://www.terumobct.com/Pages/News/Press%20Releases/Terumo-BCT-and-Marker-Therapeutics-received-the-first-device-FDA-Emergency-Use-Authorization-\(EUA\)-to-treat-acute-respirato.aspx](https://www.terumobct.com/Pages/News/Press%20Releases/Terumo-BCT-and-Marker-Therapeutics-received-the-first-device-FDA-Emergency-Use-Authorization-(EUA)-to-treat-acute-respirato.aspx)
169. U.S. Authority, food and drug agency (FDA) for TORAYMYXIN® to treat COVID-19 patients in a clinical study in the U.S. Regarding an approval for the interim order of“TORAYMYXIN®” to treat COVID-19 patients. Disponible en: <https://www.estor.it/en/us-fda-has-approved-an-investigational-device-exemption-for-toraymyxin-covid-19-patients-with-septic-shock/>
170. Panahi Y. Investigating the efficacy and safety of Plasmapheresis in patients with Moderate to severe COVID-19. IRCT [Internet]. [citado 2022 en. 4]. Disponible en: <https://www.irct.ir/trial/48394>
171. Cegolon L, Einollahi B, Panahi Y, Imanizadeh S, Rezapour M, Javanbakht M, et al. On therapeutic plasma exchange against severe COVID-19-associated pneumonia: An observational clinical study. Front Nutr [Internet]. 2022 [citado 2022

- en. 13];9:[cerca de 6 pantallas]. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2022.809823/full>
172. Fernandez Jure I, Caballero López A, Crombet Ramos T, Hidalgo Mesa C. RPCEC, CENCEC-Minsap. Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos. Itolizumab y Plasmaféresis terapéutica en la COVID-19. Ensayo Clínico código RPCEC00000380. La Habana: CECMED-CENCEC; 2021. Disponible en: <https://rpcec.sld.cu/en/search/node/RPCEC00000380>
173. Caballero López A, Camacho Assef V. Modos de ventilación. En: Caballero López A, editor. Terapia Intensiva: Urgencias respiratorias. 3ed. [Internet]. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2020. 485-530. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros_texto/terapia_intensiva9_urgencias_septicas_tercerae_dicion/terapia_intensiva_tomo9_urgencias_septicas_cap127.pdf
174. Morales Larramendi R, Escalona Velázquez A. Sistemas de valoración pronóstica y escalas evaluadoras en medicina intensiva. En: Caballero López A, editor. Terapia Intensiva. Tomo I. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2006. p. 48-71. Disponible en: <https://enfermeriabuenosaires.com/wp-content/uploads/2021/05/Terapia-Intensiva-Tomo-I.pdf>
175. Sprockel-Díaz J, Araque-Parra E, Chaves-Cabezas J, Cárdenas-Rodríguez H, et al. Puntuaciones de alerta temprana para la identificación del riesgo de empeoramiento clínico o muerte en pacientes hospitalizados por COVID-19. Acta Med Colomb [Internet]. 2022 [citado 2022 nov.13];47(3):[cerca de 7 pantallas]. Disponible en: <https://www.actamedicacolombiana.com/ojs/index.php/actamed/article/view/2225>
176. Romeu B, Sánchez C, Rodríguez Y. El enfoque regulador en la respuesta cubana contra la COVID-19. Rev Cubana de Farmacia [Internet]. 2020 [citado 2022 my. 22];53(3):e472. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubfar/rcf-2020/rcf203j.pdf>
177. Berlanga V, Rubio Hurtado MJ. Clasificación de pruebas no paramétricas. Cómo aplicarlas en SPSS. REIRE [Internet]. 2012 [citado 2022 en. 10];5(2):[cerca de 5 pantallas]. Disponible en:

<https://redined.educacion.gob.es/xmlui/bitstream/handle/11162/15045/00720123000098.pdf?sequence=1>

178. Amaya Cedrón, L. A. (2019). Prueba chi-cuadrado en la estadística no paramétrica. Ciencias [Internet]. 2016 [citado 2022 en. 20];1(1):13-17. Disponible en: <https://doi.org/10.33326/27066320.2017.1.829>

179. Bind MA, Rubin DB. When possible, report a Fisher – exact P value and display its underlying null randomization distribution [Internet]. 2020 [citado 2021 en. 21];117(32):[cerca de 12 pantallas]. Disponible en: <https://doi.org/10.1073/pnas.1915454117>

180. Sánchez Turcios RS. Prueba de Wilcoxon - Mann - Whitney: Mitos y realidades. Rev Mex Endocrinol Metab Nutr [Internet]. 2015 [citado 2021 en. 15];2:[cerca de 5 pantallas]. Disponible en: <https://biblat.unam.mx/hevila/Revistamexicanadeendocrinologiametabolismo&nutricion/2015/vol2/no1/3.pdf>

181. Gamarra G, Pujay OE, Ventura M. Aplicación de las pruebas de Wilcoxon y Mann - Whitney con SPSS. Rev Investig Multidiscipl [Internet]. 2018 [citado 2021 en. 21];2(4):[cerca de 7 pantallas]. Disponible en: <https://ctscafe.pe/index.php/ctscafe/article/view/51/60>

182. Del Percio D. La Declaración de Helsinki: sinopsis de su nacimiento y evolución. Rev Argentina Reumatol [Internet]. 2009 [citado 2022 en. 2022];(1):[cerca de 9 pantallas.]. Disponible en: https://www.revistasar.org.ar/revistas/2009/numero_1/articulos/declaracion_helsinki.pdf

183. Mahendra M, Nuchin A, Kumar R, Shreedhar S, Mahesh PA. Predictors of mortality in patients with severe COVID-19 pneumonia - a retrospective study. Adv Respir Med [Internet]. 2021 [citado 2022 febr. 20];89(2):135-44. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2543-6031/89/2/135>

184. MINSAP. Dirección de Epidemiología Provincial de Villa Clara. Departamento Vigilancia en Salud. [Internet]. [Actualización 2021 jun. 30; citado 2022 oct. 20]. Disponible en: <https://temas.sld.cu/vigilanciaensalud/tag/villa-clara/>

185. Guzmán Pérez N, Oliva Corujo L, Ferrer Castro J, Serra Rodríguez J. Complicaciones de pacientes con la COVID-19 y su relación con la evolución y la letalidad. Rev Cuba de Med Milit [Internet]. 2021 [citado 2022 en. 8];50(2):[cerca de 10 pantallas]:e0210930. Disponible en: <https://revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/930/897>
186. Del Rio C, Malani PN. COVID-19. New Insights on a Rapidly Changing Epidemic. JAMA [Internet]. 2020 [citado 2022 en. 12];323(14):[cerca de 9 pantallas]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762510>
187. Ramírez-Soto MC, Alarcón-Arroyo M, Chilcon-Vitor Y, Chirinos-Pérez Y, Quispe-Vargas G, Solsol-Jacome K, et al. Association between Obesity and COVID-19. Mortality in Peru: An Ecological Study. Trop Med Infect Dis [Internet]. 2021 [citado 2022 en. 12];6(4):[cerca de 7 pantallas]. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2414-6366/6/4/182>
188. Boletín OPS/OMS en Cuba. Andar la Salud. Vol. 25. No. 2. MARZO-JUNIO 2021. [Internet]. 2021 [citado 2022 en. 16]:1-6. Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/54704/v25n2.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
189. Chan KW, Wong VT, Tang SCW. COVID-19: An update on the epidemiological, clinical, preventive and therapeutic evidence and guidelines of integrative Chinese-Western medicine for the management of 2019 novel Coronavirus disease. Am J Chin Med [Internet]. 2020 [citado 2022 en. 2022];48(3):[cerca de 34 pantallas]. Disponible en: <https://www.worldscientific.com/doi/abs/10.1142/S0192415X20500378>
190. Céspedes M, Bell J, Romero D, Ferrales N. La COVID-19 en personas hipertensas. MEDISAN [Internet]. 2020 [citado 2022 en. 20];24(3):[cerca de 15 pantallas]. Disponible en: <https://medisan.sld.cu/index.php/san/article/view/3107>
191. Dono F, Nucera B, Lanzzone J, Evangelista G, Rinaldi F, Speranza R, et al. Status epilepticus and COVID-19: A systematic review. Epilepsy & Behavior. Elsevier [Internet]. 2021 [citado 2022 dic. 2];118:[cerca de 10 pantallas]. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1525505021001219?via%3Dihub>

192. Williamson E, Walker AJ, Bhaskaran KJ. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients. MedRxiv [Internet]. 2020 [citado 2022 en. 14]. [cerca de 22 pantallas]. Disponible en: <https://europepmc.org/article/ppr/ppr159424>
193. Whittaker A, Anson M, Harky A. Neurological Manifestations of COVID-19: A systematic review and current update. Acta Neurol Scand [Internet]. 2020 [citado 2022 en. 15];142(1):[cerca de 8 pantallas]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7273036/>
194. Sánchez-González C. Itolizumab. Rev Cubana de Farmacia [Internet]. 2021 [citado 2022 en. 14];53 (4):[cerca de 5 pantallas]. Disponible en: <https://revfarmacia.sld.cu/index.php/far/article/view/483>
195. Castellanos-Serra L. Bringing Cuban Biotech Research to Bear on COVID-19: All Hands and Minds on Deck. Medicc Review [Internet]. 2020 [citado 2022 en. 20];22(2):[cerca de 7 pantallas]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medicreview/mrw-2020/mrw202g.pdf>
196. Venegas Rodríguez R, Serrano Díaz A, Peña Ruiz R, Santana Sánchez R, Rittolos Navarro A, et al. El tratamiento con Jusvinza disminuye la hiperinflamación y la hipercoagulación en pacientes críticos con la COVID-19. Rev Cubana Med Mil [Internet]. 2021 [citado 2022 en. 16];50(4):[cerca de 8 pantallas]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mil/v50n4/1561-3046-mil-50-04-e1675.pdf>
197. Cabezudo-García PN. Mena-Vázquez NL. Ciano-Petersen NL, Oliver Martos B, Serrano Castro P. Pronóstico funcional de pacientes con NORSE y FIRES tratados con inmunoterapia: revisión sistemática. Neurol [Internet]. 2022 [citado 2022 nov. 2];[cerca de 10 pantallas]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2022.03.005>
198. Lin JH, Chen YC, Lu CL, Hsu YN, Wang WJ. Application of plasma exchange in association with higher dose CVVH in cytokine storm complicating COVID-19. J Formos Med Assoc [Internet]. 2020 [citado 2022 nov.

- 12];119(6):[cerca de 8 pantallas]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7183931/>
199. Keith P, Day M, Perkins L, Moyer L, Hewitt K, Wells A. A novel treatment approach to the novel coronavirus: an argument for the use of therapeutic plasma exchange for fulminant COVID-19. *Critical Care* [Internet]. 2020 [citado 2022 en. 12];24:[cerca de 7 pantallas.]. Disponible en: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-020-2836-4.pdf>
200. Yang XH, Sun RH, Zhao MY, Chen EZ, Liu J, Wang HL, et al. Expert recommendations on blood purification treatment protocol for patients with severe COVID-19: recommendation and consensus. *Chronic Dis Transl Med* [Internet]. 2020 [citado 2022 en. 16];6:[cerca de 6 pantallas]. Disponible en: <https://europepmc.org/article/MED/32346492>
201. Pourahmad R, Moazzami B, Rezaei N. Efficacy of plasmapheresis and immunoglobulin replacement therapy (IVIG) on patients with COVID-19. *SN Comprehens Clin Med* [Internet]. 2020 [citado 2022 en.10];2(9):[cerca de 7 pantallas]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s42399-020-00438-2#citeas>
202. Romeu B, Sánchez C, Rodríguez Y. El papel de las ciencias regulatorias desde la perspectiva de la Agencia Cubana de Regulación de Medicamentos: el impacto de la COVID-19 en la promoción de la innovación, la cooperación y el pensamiento científico. *Ther Innov Regul Sci* [Internet]. 2021 [citado 2022 febr. 8];55(5):1014-1018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8091645/>
203. Alves Cunha AL, Quispe Cornejo AA, Ávila Hilari A, Valdivia Cayoja A, Chino Mendoza JM, Vera Carrasco O. Breve historia y fisiopatología del covid-19. *Cuad Hosp Clín* [Internet]. 2020 [citado 2022 mzo 16];61(1):130-143. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1652-67762020000100011&lng=es
204. Mateos EA. Armandando el Rompecabezas Fisiopatológico del COVID-19. El Patógeno y la Respuesta Inmune. *An Fac Cienc Med* [Internet]. 2020 [citado 2022 en. 15];53(2):[cerca de 20 pantallas]. Disponible en:

https://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1816-89492020000200105

205. Lu L, Zhang H, Zhan M, Jiang J, Yin H, Dauphars DJ, et al. Preventing Mortality in COVID-19 Patients: ¿Which Cytokine to Target in a Raging Storm? Front Cell Dev Biol [Internet]. 2020 [citado 2022 en. 10];8:[cerca de 6 pantallas]. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2020.00677/full>

206. Memish ZA, Faqihi F, Alharthy A, Alqahtani SA, Karakitsos D. Intercambio de plasma en el tratamiento de enfermedades críticas complejas relacionadas con COVID-19: controversias y perspectivas. International J of Antimicrobial Agents [Internet]. 2021 [citado 2022 nov. 12];57(2):106273. Disponible en: <https://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC7834644&blobtype=pdf>

207. Jamil Z, Khan AA, Yousuf H, Khalid K, et al. Role of therapeutic plasmapheresis in SARS-CoV-2 induced cytokine release syndrome: a retrospective cohort study on COVID-19 patients. International J of General Medicine [Internet]. 2022 [citado 2022 nov. 8];15:4990-4916. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.2147/IJGM.S362151>

208. Sánchez N, Rodríguez I, Lorenzo-Luaces P, Valenzuela C, Crombet T. Clinical and laboratory predictors of severe COVID-19: lessons learned from the first wave in Villa Clara, Cuba. Epidem Pub Hel Res [Internet]. 2021 [citado 2022 en. 15];1(2):[cerca de 7 pantallas]. Disponible en: <https://www.geneft.com/epidemiology-and-public-health-research>

209. Faqihi F, Alharthy A, Abdulaziz S, Balhamar A, Alomari A, Alaseri A, et al. Therapeutic plasma exchange in patients with life-threatening COVID-19: a randomised controlled clinical trial international. J Antimi Agents [Internet]. 2021 [citado 2022 en. 13];57(5):[cerca de 6 pantallas]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857921000716>
https://scholar.google.cl/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=209.%09Faqihi+F%2C+Alharthy+A%2C+Abdulaziz+S%2C+Balhamar+A%2C+Alomari+A%2C+Alaseri+A%2C+et+al.+Therapeutic+plasma+exchange+in+patients+with+life-threatening+COVID-19%3A+a+randomised+controlled+clinical+trial+international.+J+Antimi+Agents+&btnG=

210. Ciceri F, Castagna A, Rovere-Querini P, De Cobelli F, Ruggeri A, Galli L, et al. Early predictors of clinical outcomes of COVID-19 outbreak in Milan, Italy. Clin Immunol [Internet]. 2020 [citado 2022 en. 19];217:[cerca de 7 pantallas]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521661620304563>
211. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost [Internet]. 2020 [citado 2022 en. 17];18(4):[cerca de 5 pantallas]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/jth.14768>
212. Faqihi F, Alharthy A, Karakitsos D. Therapeutic plasma exchange in life-threatening COVID-19 and associated cytokine release síndrome. J Fomosan Medical Association[Internet].2020[citado 2022 en. 20];119 (12):1888-95. Disponible en: https://scholar.google.cl/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=Faqihi+F%2C+Alharthy+A%2C+Karakitsos+D.+Therapeutic+plasma+exchange+in+life-threatening+COVID-19+and+associated+cytokine+release+s%C3%ADndrome.+J+Fomosan+Medical+Association&btnG=
213. Ma J, Xia P, Zhou Y, Liu Z, Zhou X, Wang J, et al. Efecto potencial de la terapia de purificación de sangre en la reducción de la tormenta de citoquinas como complicación tardía de la COVID-19 en estado crítico. Clin Immunol [Internet]. 2020 [citado 2022 en.14]; 214:108408. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2020.108408>
214. Lundgren JD, Grund B, Barkauskas CE, Holland TL, Gottlieb RL, et al. A neutralizing monoclonal antibody for hospitalized patients with Covid-19. ACTIV-3/TICO LY-CoV555 Study Group. N Engl J Med [Internet]. 2021 [citado 2022 en. 16];384(10):[cerca de 10 pantallas]. Disponible en: https://scholar.google.com.ar/scholar?q=https://DOI:+10.1056/NEJMoa2033130+&hl=es&as_sdt=0,5
215. Faqihi F, Alharthy A, Alodat M, Kutsogiannis DJ, Brindley PG, Karakitsos D. Therapeutic plasma exchange in adult critically ill patients with life-treathening

SARS-CoV-2 disease: A pilot study. J Crit Care [Internet]. 2020 [citado 2022 en. 20];60:[cerca de 5 pantallas.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32763058/>

216. Bastug A, Bodur H, Erdogan S, Gokcinar D, Kazancioglu S, Behiye DK, et al. Clinical and laboratory features of COVID-19: Predictors of severe prognosis. International immunopharmacology [Internet]. 2020 [citado 2022 en. 16];88:[cerca de 8 pantallas.]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S156757692032292X?via%3Dihub>

217. Fernandez Jure I, Caballero López A, Crombet Ramos T, Hidalgo Mesa C, Berrio Águila E. Use of Therapeutic Plasmapheresis with Itolizumab, a Novel Treatment Perspective for COVID-19 in Cuba. Sys Rev Pharm [Internet]. 2022 [citado 2022 en. 18];13(1):[cerca de 5 pantallas.]. Disponible en: <https://www.sysrevpharm.org/articles/use-of-therapeutic-plasmapheresis-with-itolizumab-a-novel-treatment-perspective-for-covid19-in-cuba-89869.html>

218. Ye Q, Wang B, Mao J. La patogénesis y el tratamiento de la 'tormenta de citoquinas' en COVID-19. J Infectar [Internet]. 2020 [citado 2022 en. 18];80:607-613. Disponible en: [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(20\)30165-1/fulltext](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30165-1/fulltext)

219. Gluck WL, Callahan SP, Brevetta RA, Stenbit AE, Smith WM. Martin JC, Blenda AV, et al. Efficacy of therapeutic plasma exchange in the treatment of penn class 3 and 4 cytokine release syndrome complicating COVID-19. Respir Med [Internet]. 2020 [citado 2022 oct. 18];175:[cerca de 6 pantallas.]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0954611120303280>

220. Fernandez Jure I, Caballero López A, Crombet Ramos T, Berrio Águila E. Experiencia de la Plasmaféresis Terapéutica y fármacos biotecnológicos en pacientes con COVID-19 en Cuba. Convención Internacional de Salud, Cuba. 17-21 oct. 2022. La Habana: Escuela Nacional de Salud Pública; 2022. 7 p. Disponible en: <https://convencionsalud.sld.cu/index.php/convencionsalud/>

-
221. Fernández Jure I, Caballero Font AD, Crombet Ramos T, Berrio Águila JE, Hidalgo Mesa C. Plasmaféresis terapéutica y fármacos biotecnológicos: Experiencia clínica en pacientes con COVID-19 en Cuba. Acta Medica del centro[Internet].2024[citado 2024 Ago. 16];18(3):[aprox. 12].Disponible en: <https://revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/2050>

ANEXOS

Anexo 1. Parámetros de laboratorio en pacientes con la COVID-19 (300, p.4)

	Asymptomatic ¹ (n=37)	Non-severe ² (n=78)	Severe ³ (n=18)	Reference values	P-value Kruskal Wallis
Hemoglobin (g/l)	132 ± 19	126.5 ± 20.5	108.5 ± 32	120-170	<0.001 (1-3;2-3)
WBC (×10 ⁹ /L)	6.7±3.2	6.2±2.7	8±6.2	4.5-11	0.002 (2-3)
Neutrophils (×10 ⁹ /L)	4.8±2.4	3.8±2.5	6 ±7.2	1.8-7.5	<0.001 (1-2;1-3;2-3)
Lymphocytes (×10 ⁹ /L)	1.7±1.1	1.7±1.1	0.9±1.2	1.5-4.0	0.003 (1-3;2-3)
Platelets (×10 ⁹ /L)	225±91	189±78	196±85.5	150-450	0.147
NLR	2.3±3.5	2.2±1.8	6.6±28.1	N/A	<0.001 (1-3;2-3)
PLR	118±107.9	115±103.1	157.1±221.2	N/A	0.019 (2-3)
Cholesterol (mmol/L)	4.5±1.2	4.2±1.7	3.0±1.4	3.8-5.2	0.005 (1-3;2-3)
ALT (U/L)	17±12.5	27±17	28±43.2	0-49	0.108
AST (U/L)	17±8.5	22±22	46.5±76.2	0-46	0.001 (1-3;2-3)
GGT (U/L)	56±33	59±40	60.5±67.8	5-45	0.727
Creatinine (μmol/L)	88.5±38	103±28	131.5±112.5	40-113	0.114
ALP (U/L)	165±77	182±58.2	202±224.8	100-290	0.241
LDH (U/L)	306±130	350±154	614±492	200-400	0.004 (1-3;2-3)
D-dimer (μg/ml)	0.2±0.9	0.6±0.9	2.9±2.1	<0.5	<0.001 (1-3;2-3)

Anexo 2. Entrevista médica

Investigación: Plasmaféresis terapéutica y fármacos biotecnológicos cubanos en pacientes con COVID-19 en Villa Clara.

Objetivo: Informar la evolución de la respuesta a la terapéutica, plasmaféresis y fármacos biotecnológicos cubanos.

Dirigido a: Equipo médico de asistencia

Centro de salud: Hospital Militar de Ejército "Comandante Manuel Fajardo Rivero" y Hospital Universitario Clínico Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro", Santa Clara, provincia de Villa Clara, Cuba.

Lugar: salón de reuniones operativas de entrega de guardia realizadas en los hospitales.

Preguntas

1. ¿Cómo está el paciente?

Mejóro____

Agravó____

2. ¿Cómo evolucionó?

Favorable: ____

Falleció: ____

Observación: esta fue la alternativa para la aproximación al paciente en cumplimiento de las restricciones con las medidas de seguridad biológica en tiempo de pandemia.

Anexo 3. Cuaderno de recolección de datos (CRD)

Cuaderno de recolección de datos Plasmaféresis terapéutica y fármacos biotecnológicos cubanos en pacientes con COVID-19 en Villa Clara Hospital Militar de Ejército "Comandante Manuel Fajardo Rivero". Villa Clara	
Registro de recolección de datos	
Datos demográficos	
Historia Clínica _____ Edad _____ Sexo _____ Masculino _____ Femenino _____ Peso corporal _____ Itolizumab. Administración Dosis: 1 ^{ra} Fecha _____ 2 ^{da} Fecha _____ 3 ^{era} Fecha _____ Dosis adicionales. Fecha _____ Jusvinza. Administración Dosis: 1 ^{era} Fecha _____ 2 ^{da} Fecha _____ 3 ^{era} Fecha _____ 4 ^{ta} Fecha _____ 5 ^{ta} Fecha _____ 6 ^{ta} Fecha _____ 7 ^{ma} Fecha _____ 8 ^{va} Fecha _____ 9 ^{na} Fecha _____ 10 ^{ma} Fecha _____	
Datos Evolutivos	Fecha: _____
Confirmación de COVID-19 _____ PCR- RT: Sí _____ No _____ Resultados: Positivo _____ Negativo _____	
Comorbilidades	
HTA Sí _____ No _____ Diabetes Mellitus Sí _____ No _____ Asma Bronquial Sí _____ No _____ Insuficiencia Renal Sí _____ No _____ Demencia Sí _____ No _____ Cardiopatía Isquémica Sí _____ No _____ Cáncer Sí _____ No _____ Obesidad Sí _____ No _____ Desnutrición Severa Sí _____ No _____ EPOC Sí _____ No _____ Otras: _____ ¿Cuáles? _____ Ingreso en UCI: Sí _____ No _____ Estado clínico del paciente al momento de integrarse en la investigación: Grave _____ Potencialmente grave _____ Participa en el estudio de la Plasmaféresis Terapéutica: Sí: _____ No: _____	
Antes de la Plasmaféresis	

Parámetros clínicos, gasométricos, y de laboratorio.

Fiebre: _____

Intubación: Sí____ No____

Ventilación Mecánica No Invasiva Sí____ No____

Ventilación Mecánica Invasiva: Sí____ No____

Final de la ventilación mecánica según sesión de plasmaféresis terapéutica: ____

Resultados de Laboratorio: PCR-RT cualitativa: _____, PaO₂/FiO₂ :____, LDH: _____, Proteína C Reactiva:____ Ferritina:_____, Dímeros D_____,

Leucograma:____ HB:____, Hto:____, Neutrófilos:_____, Linfo:_____, Monocitos:____,

Plaquetas:____, TGP:____, TGO:____, TAG:____. IL- 6:_____

Después de la Plasmaféresis

No. de Sesiones Plasmaféresis Terapéutica: _____

Parámetros clínicos, gasométricos, y de laboratorio

Fiebre: _____

Intubación: Sí____ No____

Ventilación Mecánica No Invasiva: Sí____ No____

Ventilación Mecánica Invasiva: Sí____ No____

Final de la ventilación mecánica según sesión de plasmaféresis terapéutica: ____

Resultados de Laboratorio: PCR –RT cualitativa: _____, PaO₂/FiO₂ :____, LDH: _____, Proteína C Reactiva:____ Ferritina:_____, Dímeros D_____, Leucograma:

HB:____, Hto:____ Neutrófilos:_____, Linfo:_____, Monocitos:____, Plaquetas:____,

TGP:____, TGO:____, TAG:____. IL- 6:_____

Estado del paciente. Recuperado: Sí____ No_____

Anexo 4. Cronograma de tratamiento paciente con COVID-19

Cronograma de tratamiento paciente (Grupo estudio)				
Determinación	Antes PT	48 horas después PT	72 horas después de la segunda PT	48 horas después de la tercera, cuarta, quinta PT
Determinaciones de laboratorio: LDH, DD, Enzimas Hepáticas, Ferritina, Proteína C reactiva y exámenes de rutina	x	x	x	x
Determinaciones de leucocitos, neutrófilos, linfocitos, índice neutrófilos/linfocitos (NRL)	x	x	x	x
PCR-RT	x	x	x	
Oxigenación (PaO ₂ /FiO ₂)	x	x	x	x (hasta que termine el período de ventilación mecánica)
Sesiones de plasmaféresis	Valorar ejecución de la PT antes de cada dosis de Itolizumab y de Jusvinza hasta un máximo de 4 o 5 sesiones			
Administración Itolizumab y Jusvinza	Dosis según Protocolo de actuación nacional para la COVID-19, Versión 1.6. La Habana, Cuba. Enero 2021.			
Evaluación de la progresión de la enfermedad	Desde la primera sesión de plasmaféresis a las 0 h, 48h, 72h, 120h, 168h, 14 días.			

Cronograma de tratamiento de paciente (Grupo testigo)				
Determinación	Antes del tratamiento con Fármacos	72 horas con Fármacos	7 días con Fármacos	10 días con Fármacos
Determinaciones de laboratorio: LDH, Dímero, Enzimas. Hepáticas, Ferritina, Proteína C reactiva	x	x	x	x
Determinaciones de leucocitos, neutrófilos, linfocitos, NRL	x	x	x	x
PCR-RT	x	x	x	
Mediciones de función pulmonar (relación PaO ₂ /FiO ₂)	x	x	x	x (hasta que termine el periodo de ventilación mecánica)
Administración de Itolizumab y Jusvinza	Dosis según Protocolo de actuación nacional para la COVID-19, Versión 1.6. La Habana, Cuba. Enero 2021.			
Evaluación de la progresión de la enfermedad	Desde el inicio del tratamiento con los fármacos biotecnológicos: 0 h , 72h, 7 días, 10 días			

Anexo 5. Comité de ética de la investigación

MINISTERIO DE LAS FUERZAS ARMADAS REVOLUCIONARIAS HOSPITAL MILITAR "MANUEL FAJARDO RIVERO"

El Comité de Ética de la Investigación Científica

CERTIFICA

Que ha evaluado desde el punto de vista ético, científico y metodológico la propuesta del promotor: Centro de Inmunología Molecular, para la realización del ensayo clínico: "Propuesta terapéutica de la Plasmaféresis y el anticuerpo monoclonal anti-CD6 Itolizumab en el tratamiento de pacientes con COVID-19" bajo la dirección del Investigador principal: MSc. Idamis Fernández Jure y el DrC. Carlos Jorge Hidalgo Mesa.



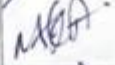

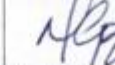
Considerando que:

- a) El protocolo, en su versión 00 con fecha: marzo 2021, Si X cumple con los requisitos éticos y de Buenas Prácticas Clínicas, que Si X se trata de una investigación justificable desde el punto de vista científico, que los riesgos y molestias previsibles para los sujetos Si X están justificados y Si X guardan un balance apropiado con los beneficios esperados.
- b) El Manual del Investigador con fecha 2020, X cumple con los requisitos de idoneidad en relación a toda la información del producto requerida para que los investigadores participantes en el ensayo clínico puedan conocer las características del producto y los principales resultados alcanzados en las investigaciones realizadas
- c) El acta de consentimiento informado, versión 00, Si X cumple con todos los elementos que la hacen correcta y válida desde el punto de vista ético y que Si X son adecuados los procedimientos descritos para su obtención.
- d) El Cuaderno de Recogida de Datos impreso y electrónico versión 00 diseñado a los efectos de la investigación, Si X cumple con los requisitos para la recolección de los datos del paciente necesarios para la investigación.

Por todo lo anterior este Comité decide **Proponer al Consejo Científico:**

- ☒ **Aprobar** la ejecución de este ensayo clínico **sin modificaciones.**
- ☐ **Aprobar** la ejecución de este ensayo clínico **tras realizar modificaciones** al protocolo que se adjuntan a este documento.
- ☐ **Que se reelabore y se vuelva a presentar** a este Comité.
- ☐ **No aprobar** la ejecución de este ensayo clínico por las razones que se adjuntan a este documento.

Para que así conste, firman el presente certificado los miembros del Comité de Ética de la Investigación Científica presentes en la evaluación:

Nombres y apellidos	Nombramiento	Firma
MCs Silvia Esther Fernández Pérez	Presidente	
MCs Orlando Lovelle Enriquez	Vice Presidente	
MCs Maria Teresa Escobar Almeida	Secretaria	
MCs Teresa Cabañín Recalde	Miembro	
MCs Maylin Pozo Gómez	Miembro	

Documentación recibida y revisada: Protocolo versión 00 con fecha de Marzo de 2021, consentimiento informado versión 00, cuaderno de recogida de datos impreso y electrónico versión 00 ambos respectivamente con fecha abril 2021.

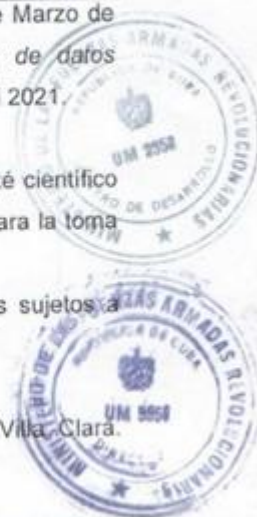
Otras consideraciones de interés:

No existen conflictos de intereses por parte de los miembros del comité científico de la investigación presentes en la evaluación del estudio propuesto para la toma de decisión.

Se declara que se mantendrá la confidencialidad de los documentos sujetos a revisión antes declarados.

Dado en Santa Clara, a los 18 días del mes de Marzo del año 2021

Institución: Hospital Militar "Manuel Fajardo Rivero" Santa Clara, Villa Clara, Cuba.




RPCEC
 Registro Público Cubano
 de Ensayos Clínicos

Registro primario de la OMS
 Primary registry of WHO (ICTRP)

HOGAR INICIAR SESIÓN AYUDA

Buscar en este sitio:

Eventos registrados

- ☐ Por estado de contratación
- ☐ Por patrocinador
- ☐ Por fecha de inscripción
- ☐ Búsqueda avanzada de ensayos

Proceso de inscripción

- ☐ Para registrar una versión de prueba
- ☐ Formulario de registro de patrocinadores
- ☐ Conjunto de datos de registro de ensayos RPCEC
- ☐ Para actualizar una versión de prueba registrada
- ☐ A la divulgación de los resultados del ensayo registrado

Sección n. RPCEC

- ☐ Estructura y gobernanza
- ☐ Política
- ☐ Publicaciones
- ☐ Premios
- ☐ Comunicaciones
- ☐ Noticia

Recursos útiles

- ☐ Fundamentos del registro
- ☐ Referencias de ensayos clínicos
- ☐ Regulaciones cubanas
- ☐ Otros registros
- ☐ Plataforma Internacional de Registros de Ensayos Clínicos

Ver actual **Revisiones**

Itolizumab-Plasmaféresis en pacientes con COVID-19

▼ Información general
 Sección para completar información general sobre el ensayo: título científico y público, identificadores de protocolo, patrocinadores y Fuente(s) de Apoyo Monetario o Material.
Título científico:
 Propuesta terapéutica de plasmaféresis y el anticuerpo monoclonal anti-CD6 Itolizumab en el tratamiento de pacientes con COVID-19. (COVID-19)
Números de identificación secundarios:
 En proceso
Autoridad emisora de los números de identificación secundarios:
 Centro de Inmunología Molecular (CIM)
Patrocinador principal:
 Centro de Inmunología Molecular
Patrocinador secundario:
 No aplicable
Fuente(s) de apoyo monetario o material:
 Centro de Inmunología Molecular (CIM), Ministerio de Salud Pública de Cuba (MINSAP)

→ Autorización para comenzar

▼ Investigador principal
 Sección para completar información sobre Dirección de correo electrónico, número de teléfono y dirección postal del Investigador Principal.
Nombre:
 Idamis
Apellido:
 Fernandez Jure
Especialidad Médica:
 Especialista de Primer Grado en Medicina General. Máster en Enfermedades Infecciosas
Afiliación:
 Banco de Sangre Provincial de Villa Clara
Dirección postal:
 Calle Maceo 368 entre Nazareno y Sindico
Ciudad:
 Santa Clara
País:
 Cuba
Código postal:
 50100
Teléfono:
 +53-42207736
Dirección de correo electrónico:
 jure@infomed.sld.cu

→ Centros clínicos en los que participar

→ Situación de la contratación

→ Estado de salud e intervención

→ Resultados y cronograma

→ Criterios de selección

→ Diseño del estudio

→ Contacto para consultas públicas

→ Contacto para consultas científicas

→ Intercambio de datos

▼ Comités de Ética en Investigación
 Sección para completar los datos relacionados con los comités de ética de revisión.
Nombre de los Comités de Ética en Investigación:
 Hospital Militar "Manuel Fajardo Rivero"
Estado de la evaluación:
 Aprobado
Estado de la fecha de evaluación del Comité de Ética:
 18/03/2021
Dirección postal del Comité de Ética :
 Abel Santa María. Santa Clara, Villa Clara. ZC 50100, Cuba
Teléfono:
 +53-42206064
Correo electrónico:
 hadier@infomed.sld.cu

→ Acerca de la finalización del estudio

→ Registro y actualización

 Versión para imprimir

Equipo de Trabajo del RPCEC | CENCEC - MINSAP
 rpcec@cnccsc.sld.cu
 Calle Sta A Edificio CENCEC-CENCEC 2do piso el 40 y 62 Miramar, Playa CP 11300. La Habana, Cuba
 Teléfono: (537) 216-4126 | (537) 216-4212 | (537) 216-4218.
 Copyright © 2014-2022 Todos los derechos reservados.

Anexo 6. Modelo de consentimiento informado

Modelo de consentimiento informado para la inclusión en el estudio clínico: Plasmaféresis terapéutica y fármacos biotecnológicos de Cuba en pacientes con COVID-19 en Villa Clara

Al tomar como premisa el derecho que le asiste a los individuos de hacer valer su poder de decisión en correspondencia con el principio bioético de autonomía, ante la propuesta por parte de los profesionales médicos para efectuar procedimientos invasivos o no, tanto diagnósticos como terapéuticos, a la vez que se emitan las aclaraciones pertinentes y se considere aceptar o no su realización, el paciente expone:

He sido informado que la infección por COVID-19 se caracteriza por fiebre, tos, dolor de cabeza, y en casos graves por dificultad respiratoria. Que se considera en un subgrupo de pacientes graves podría tener un síndrome de liberación de citocinas, causado por una reacción exagerada del sistema inmunológico del individuo, con daño al tejido pulmonar, lo que provoca dificultad respiratoria aguda y llevar a una insuficiencia multiorgánica.

En algunos pacientes puede ser beneficioso utilizar estos productos unidos a un proceder denominado Plasmaféresis terapéutica, que permite eliminar más rápido las citocinas, que pudieran desencadenar el síndrome de su liberación y empeorar el estado de mi enfermedad.

Adicionalmente, he sido informado que este proceder de plasmaféresis terapéutica es un procedimiento seguro donde se garantiza un equipo (kit) desechable de uso único, en una máquina separadora de células automatizada en condiciones técnicas seguras. Me realizarán una canalización venosa periférica o central a través de un kit donde se extrae sangre y se reinfunden los glóbulos, será por ciclos para extraer un volumen total de plasma; en él quedarán los marcadores inflamatorios que actúan en la enfermedad. Es un procedimiento que puede ayudar a la acción de los medicamentos Itolizumab y Jusvinza que contribuyen con mi recuperación y tiene una duración en dependencia de las condiciones clínicas. Al finalizar el procedimiento se me administrará una solución que podrá

ser (una de estas soluciones: coloidal / cristaloides; albúmina, o plasma fresco congelado) según yo lo requiera.

La pertinencia del uso de este proceder será valorada por un equipo multidisciplinario de médicos, antes de la administración de cada dosis de Itolizumab o de Jusvinza de acuerdo a mis condiciones clínicas y los parámetros de laboratorio. Esta combinación terapéutica me podrá ser dispuesta en períodos entre 72 horas, hasta cinco sesiones de plasmaféresis terapéutica y para el Itolizumab un total de cuatro dosis; en el caso de la Jusvinza las dosis se continuarán hasta la recuperación respiratoria.

Durante el estudio me serán realizadas las siguientes evaluaciones:

Determinaciones de laboratorio: LDH, Dímero D, Enzimas hepáticas, Ferritina, Proteína C reactiva y demás parámetros de laboratorio de rutina: Tiempo de medición: Antes de la plasmaféresis, a las 48 horas después de la plasmaféresis, 72 horas y después de cada sesión de plasmaféresis adicional si lo requiriera hasta la 5^{ta} sesión de plasmaféresis terapéutica.

PCR en tiempo real: Tiempo de medición: Antes de la plasmaféresis, 48 horas, 72 horas después de la plasmaféresis terapéutica.

Con relación a las plasmaféresis, los posibles eventos adversos pueden estar relacionados con sensación de hormigueo, sudoración, náuseas, y las relacionadas con síntomas vagales; las cuales pueden ser tratadas con la medicación adecuada y son de corta duración.

Al conocer esta información, doy mi consentimiento para ser tratado con la combinación terapéutica de la plasmaféresis y fármacos: Itolizumab y Jusvinza

_____	_____	____/____/____
Nombre y apellidos del testigo imparcial	Firma	Fecha

Anexo 7. Representación de las comorbilidades por pacientes con COVID-19

Comorbilidades	Grupo estudio	
	Número de casos (n=24)	Porcentaje
HTA	23	95,8%
Cardiopatía Isquémica	1	4,2%
Enfisema Pulmonar	1	4,2%
Sínd. Antifosfolipídicos	1	4,2%
Diabetes Mellitus II	3	12,5%
Psoriasis	1	4,2%
Obesidad	3	12,5%
Lupus Eritematoso Sistémico	1	4,2%
Hipotiroidismo	1	4,2%
Asma Bronquial	2	8,3%
Artritis Gotosa	1	4,2%
Artritis Reumatoide	4	16,7%
Miastenia Gravis	1	4,2%
Estatus Epiléptico	1	4,2%

Comorbilidades	Grupo Testigo	
	Número de casos (n=24)	Porcentaje
HTA	23	95,8%
Cardiopatía Isquémica	2	8,3%
Enfisema Pulmonar	3	12,5%
Diabetes Mellitus II	7	29,2%
EPOC	3	12,5%
Obesidad	3	12,5%
Sínd. Antifosfolipídicos	2	8,3%
Hipotiroidismo	1	4,2%
Asma Bronquial	3	12,5%
LES	1	4,2%
Artritis Reumatoide	1	4,2%
Bronquiectasia	1	4,2%

Fuente: expedientes clínicos, Figura 3.1

Anexo 8. Frecuencia de fármacos biotecnológicos de cuba en el tratamiento de pacientes con COVID-19

Fármacos Biotecnológicos cubanos	Grupo estudio		Grupo testigo	
	Número de pacientes (n=24)	Porcentaje	Número de pacientes (n=24)	Porcentaje
Itolizumab	17	70,84%	17	70,84%
Jusvinza	7	29,16%	7	29,16%
Total	24	100%	24	100%

Fuente: expedientes clínicos, Figura 3.2

Anexo 9. Frecuencia de sesiones de plasmaféresis terapéutica en el tratamiento de la COVID-19

Sesiones de plasmaféresis terapéutica (PT)	Grupo estudio	
	Número de casos (n=24)	Porcentaje
1 sesión de PT	12	50,00%
2 sesiones de PT	10	41,7%
4 sesiones de PT	1	4,2%
5 sesiones de PT	1	4,2%

Fuente: cuaderno de recolección de datos, Figura 3.3

Anexo 10. Frecuencia de pacientes según estado clínico en la COVID-19 con fármacos biotecnológicos

Fármacos Biotecnológicos cubanos	Grupo estudio				Grupo testigo			
	Potencialmente graves		Graves		Potencialmente graves		Graves	
	Número de casos (n=24)	Porcentaje	Número de casos (n=24)	Porcentaje	Número de casos (n=24)	Porcentaje	Número de casos (n=24)	Porcentaje
Itolizumab	13	54,16%	4	16,66 %	10	41,66%	4	16,66%
Jusvinza	5	20,83	2	8,33	8	33,33%	2	8,33%
Total	18	91,66%	6	25,00%	18	75,00%	6	25,00%

Fuente: expedientes clínicos, cuaderno de recolección de datos, Figura: 3.4

Anexo 11. Frecuencia de pacientes con COVID-19 en el inicio del tratamiento con plasmaféresis y fármacos biotecnológicos

Tiempo de inicio del tratamiento con PT (días)	Grupo estudio			
	Potencialmente graves Número de casos (n=18)	Porcentaje	Graves Número de casos (n=6)	Porcentaje
2-4	2	11,1%		
5-6	9	50,0%	1	16,7%
7-8	5	27,8%	3	50,0%
9	2	11,1%	2	33,3%
Total	18	100%	6	100%

Fuente: expedientes clínicos, Figura: 3.5

Tiempo de inicio del tratamiento con fármacos (días)	Grupo testigo			
	Potencialmente graves Número de casos (n=18)	Porcentaje	Graves Número de casos (n=6)	Porcentaje
2-4	2	11,1%		
5-6	10	50,0%		
7-8	3	27,8%	6	100%
9	1	11,1%		
Total	18	100%		

Fuente: expedientes clínicos, Figura: 3.5

Anexo 12. Evaluación de la relación PaO₂/FiO₂ en pacientes con COVID-19

Variable	Sesiones de Plasmaféresis terapéutica					
	Grupo estudio					
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	Antes del tratamiento con PT	72 horas después de la primera PT	72 horas después de la segunda PT	48 horas después de la tercera PT	48 horas después de la cuarta PT	48 horas después de la quinta PT
Media	(n=24)	(n=24)	(n=14)	(n=2)	(n=2)	(n=1)
DE	124,00 ±5,21	173,66 ±27,943	189,85 ±16,742	180,5 ±3.53	197,0 ±1.41	200,85

LEYENDA: Desviación Estándar (DE), n: número de pacientes que recibieron sesiones de PT; PaO₂/FiO₂ (mmHg): relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno. Fuente: expedientes clínicos, cuaderno de recolección de datos, Figura 3.6

Variable PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	Antes del tratamiento con PT	72 horas después de la primera PT	72 horas después de la segunda PT	Valor de P
Rango medio	1,21	1.86	2.93	,000 ^a

^a Significación para la Prueba de *Friedman*

Variable PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	72hdpPT –Antes PT	72hdsPT – 72hdpPT
Valor de P	,000 ^b	,003 ^b

^b Significación para la Prueba de *Wilcoxon*

LEYENDA: 72hdpPT-AntesPT (comparación por pares entre los valores de PaO₂/FiO₂ (mmHg) 72 horas después de la primera plasmaféresis terapéutica con el valor antes del tratamiento con Plasmaféresis terapéutica); 72hdsPT–72hdpPT (comparación por pares entre los valores de PaO₂/FiO₂ (mmHg) (72 horas después de la segunda plasmaféresis terapéutica con los valores a las 72 horas después de la primera plasmaféresis terapéutica), Fuente: expedientes clínicos, cuaderno de recolección de datos, Figura 3.6

Variable	Tratamiento con fármacos biotecnológicos			
	Grupo testigo			
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	Al ingreso	7 días de tratamiento con fármacos	10 días de tratamiento con fármacos	Valor de P
Media DE	(n=24)	(n=24)	(n=20)	,000 ^a
	128,00 ±10.17	173,25 ±27,82	189,33 ±16,24	
Rango medio	1,00	2.38	2.62	

LEYENDA: Desviación Estándar (DE), n: número de pacientes que recibieron tratamiento con fármacos biotecnológicos; PaO₂/FiO₂ (mmHg): relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno,^a Significación para la Prueba de *Friedman*, Fuente: expedientes clínicos, cuaderno de recolección de datos, Figura 3.6

Variable PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	7ddtFB- -AntesT	10ddtFB- 7ddtFB
Valor de P	,003 ^b	,047 ^b

LEYENDA: 7ddtFB—Antes T (comparación por pares entre los valores de PaO₂/FiO₂ (mmHg) al ingreso con los valores de (PaO₂/FiO₂ (mmHg) a los 7 días de tratamiento con fármacos biotecnológicos; 10ddtFB-7ddtFB (comparación por pares entre los valores de PaO₂/FiO₂ (mmHg) a los 10 días de tratamiento con fármacos biotecnológicos con los valores de PaO₂/FiO₂ (mmHg) a los 7 días de tratamiento con fármacos biotecnológicos, Fuente: expedientes clínicos, cuaderno de recolección de datos, Figura 3.6

Anexo 13. Marcador inflamatorio PCR-RT en pacientes con COVID-19

PCR-RT	Grupo Estudio			
	Antes del tratamiento con Plasmaféresis terapéutica	Porcentaje	48Horas del tratamiento con Plasmaféresis terapéutica	Porcentaje
Número de pacientes	24	100%	24	100%

PCR-RT	Grupo Testigo					
	Antes del tratamiento con Fármacos biotecnológicos	Porcentaje	72 horas con tratamiento con fármacos biotecnológicos	Porcentaje	7 días con tratamiento con fármacos biotecnológicos	Porcentaje
Número de pacientes positivos	24	100%	24	100%	1	4,2%
Número de pacientes negativos					19	95,00%
Fallecidos					4	79,2%
Total					24	100%

Fuente: expedientes clínicos, Figura 3. 7

Anexo 14. Marcadores inflamatorios LDH, dímero D, ferritina, TGP, TGO y proteína C reactiva en pacientes con COVID-19

Variable	Grupo estudio								
	Sesiones de Plasmaféresis terapéutica en Pacientes Graves								
	Antes del tratamiento con PT	48 horas después de la primera PT	72 horas después de la primera PT	72 horas después de la segunda PT	48 horas después de la tercera PT	48 horas después de la cuarta PT	48 horas después de la quinta PT	Valor de P	
	LDH (UI/L)								
Media N DE	410,13 6 ±47,16	401,63 6 ±55,28	395,00 2 ±27,07	360,5 2 ±23,22	367,5 2 ±16,26	346,00 2 ±16,23	302,00 2 ±16,08	0,028 ^a	
	Dímero D (µg/ml)								
Media N DE	1,2 6 ±0,280	0,9 6 ±0,442	0,8 6 ±0,299	0,6 1	--			,000 ^b	
	Ferritina (ng/ml)								
Media N DE	487,5 6 ±103,222	418,5 6 ±121,689	321,00 6 ±71,446	289,50 6 ±58,282	227,00 2 ±87,681			0.028 ^b	
	TGP (UI/L)								
Media N DE	116,71 6 ±18,686	103,14 6 ±20,362	82,00 6 ±14,358	49,80 6 ±7,960	47,80 2 ±3,536	47,00 2 ±3,163		0,028 ^b	
	TGO (UI/L)								
Media N DE	105,07 6 ±24,655	93,13 6 ±23,527	72,00 6 ±13,995	48,00 6 ±3,271	48,00 2 ±2,828,26	47,00 2 ±1,412		0,000 ^b	
	proteína C reactiva (mg/L)								
Media N DE	9,10 6 ±47,16	6,90 6 ±55,28	5,30 6 ±27,07	4,55 3 ±23,22				0,002 ^b	

LEYENDA: Desviación Estándar (DE), n: número de pacientes que recibieron tratamiento, ^a Significación para la Prueba de *Wilcoxon* para $p \leq 0,05$, ^b Significación para la Prueba de *Friedman* para $p \leq 0,05$, Fuente: expedientes clínicos, cuaderno de recolección de datos, Figura.3. 8

Variable	Grupo estudio							
	Sesiones de Plasmaféresis terapéutica en Pacientes Potencialmente Graves							
	Antes del tratamien to con PT	48 horas después de la primera PT	72 horas después de la primera PT	72 horas después de la segunda PT	48 horas después de la tercera PT	48 horas después de la cuarta PT	48 horas después de la quinta PT	Valor de P
	LDH (UI/L)							
Media	378,15	340,21	338,00	329,00				0,000 ^b
N	18	18	18	8				
DE	±10,06	±25,71	±25,84	±4,897				
	Dímero D (µg/ml)							
Media	1,0	0,5	0,4					,002 ^a
N	18	18	5					
DE	±0,102	±0,109	±0,045					
	Ferritina (ng/ml)							
Media	351,09	299,00	279,00	279,00				,000 ^b
N	18	18	18	8				
DE	±138,10	±113,80	±87,840	±65,556				
	TGP (UI/L)							
Media	110,23	50,63	49,00	49,00				0,027 ^b
N	18	18	18	8				
DE	±3,565	±7,108	±6,876	±0,744				
	TGO (UI/L)							
Media	98,56	68,16	55,00	42,00				0,000 ^b
N	18	18	18	8				
DE	±47,16	±55,28	±27,07	±23,22				
	proteína C reactiva (mg/L)							
Media	8,56	5,10	4,20					0,000 ^b
N	18	18	18					
DE	±2,269	±0,654	±0,622					

LEYENDA: Desviación Estándar (DE), n: número de pacientes que recibieron tratamiento, ^a Significación para la Prueba de *Wilcoxon* para $p \leq 0,05$, ^b Significación para la Prueba de *Friedman* para $p \leq 0,05$, Fuente: expedientes clínicos, cuaderno de recolección de datos, Figura.3. 8

Variable	Grupo Testigo				
	Tratamiento con Fármacos biotecnológicos en pacientes Graves				
	Antes del tratamiento con Fármacos biotecnológicos	48 horas de tratamiento con fármacos biotecnológicos	7días de tratamiento con fármacos biotecnológicos	10 días de tratamiento con fármacos biotecnológicos	Valor de P
	LDH (UI/L)				
Media	401,63	435,50	406,50	398,1	0,032 ^a
N	6	6	3	3	
DE	±57,12	±80,12	±13,51	±16,94	
	Dímero D (µg/ml)				
Media	1,2	1,05	0,8	0,8	0,000 ^a
N	6	6	3	3	
DE	±57,12	±80,12	±13,51	±16,94	
	Ferritina (ng/ml)				
Media	418,0	447,50	469,00	469,00	0,029 ^a
N	6	6	3	3	
DE	±111,815	±79,034	±15,716	±15,716	
	TGP (UI/L)				
Media	82,11	85,30	63,00	56,00	0,028 ^a
N	6	6	3	3	
DE	±27,71	±27,87	±26,47	±24,62	
	TGO (UI/L)				
Media	98,30	125,60	71,20	69,60	0,028 ^a
N	6	6	3	3	
DE	±13,447	±45,676	±46,886	±42,848	
	proteína C reactiva (mg/L)				
Media	6,90	9,00	9,60	8,50	0,028 ^a
N	6	6	3	3	
DE	±0,556	±2,270	±1,637	±1,300	

LEYENDA: Desviación Estándar (DE), n: número de pacientes que recibieron tratamiento, ^a Significación para la Prueba de *Wilcoxon* para $p \leq 0,05$ ^b Significación para la Prueba de *Friedman* para $p \leq 0,05$, Fuente: expedientes clínicos, cuaderno de recolección de datos, Figura.3. 8

Variable	Grupo Testigo				
	Tratamiento con Fármacos biotecnológicos en pacientes Potencialmente Graves				
	Antes del tratamiento con Fármacos biotecnológicos	48 horas de tratamiento con fármacos biotecnológicos	7días de tratamiento con fármacos biotecnológicos	10 días de tratamiento con fármacos biotecnológicos	Valor de P
	LDH (UI/L)				
Media	381,60	396,20	386,85	345,16	0,032 ^a
N	18	18	18	17	
DE	±27,71	±27,87	±26,47	±24,62	
	Dímero D (µg/ml)				
Media	0.4	0,8	0,6	0,6	0,000 ^b
N	18	18	18	18	
DE	±0,109	±0,118	±0,128	±0,128	
	Ferritina (ng/ml)				
Media	271,11	366,50	350,60	350,00	0,000 ^b
N	18	18	18	18	
DE	±113,807	±131,093	±128,461	±128,461	
	TGP (UI/L)				
Media	71,64	87,42	58,65	54,30	0,000 ^b
N	18	18	18	17	
DE	±27,71	±27,87	±26,47	±24,62	
	TGO (UI/L)				
Media	48,64	66,70	57,85	54,40	0,000 ^b
N	18	18	18	17	
DE	±4,760	±8,303	±7,118	±7,385	
	Proteína C (mg/L)				
Media	5,10	8,45	8,00	6,90	0,000 ^b
N	18	18	18	17	
DE	±0,654	±2,071	±1,911	±1,394	

LEYENDA: Desviación Estándar (DE), n: número de pacientes que recibieron tratamiento, ^a Significación para la Prueba de Wilcoxon para $p \leq 0,05$, ^b Significación para la Prueba de Friedman para $p \leq 0,05$, Fuente: expedientes clínicos, cuaderno de recolección de datos, Figura.3. 8

Anexo 15. Marcadores hematológicos linfocitos, neutrófilos y NLR en pacientes con COVID-19

Variable	Grupo estudio								
	Sesiones de Plasmaféresis terapéutica en Pacientes Potencialmente Graves								
	Antes del tratamiento con PT	48 horas después de la primera PT	72 horas después de la primera PT	72 horas después de la segunda PT	48 horas después de la tercera PT	48 horas después de la cuarta PT	48 horas después de la quinta PT	Valor de P	
	Leucocitos (x10 ⁹ L)								
Media N DE	6,20 18 ±1,285	5,55 18 ±0,660	5,75 18 ±0,458	5,5 18 ±0,775				0,001 ^b	
	Linfocitos (x10 ⁹ L)								
Media N DE	1,2 18 ±0,401	2,35 18 ±0,358	2,9 18 ±0,145	3,15 18 ±0,158	--			,000 ^b	
	Neutrófilos (x10 ⁹ L)								
Media N DE	7,45 6 ±0,158	6,51 6 ±0,568	5,90 6 ±0,510	6,03 6 ±0,420				0,000 ^b	
	NLR								
Media N DE	4,87 18 ±0,583	3,03 18 ±0,606	2,07 18 ±0,246	1,83 18 ±0,160				0,000	

LEYENDA: Desviación Estándar (DE), n: número de pacientes que recibieron tratamiento, ^a Significación para la Prueba de *Wilcoxon* para $p \leq 0,05$, ^b Significación para la Prueba de *Friedman* para $p \leq 0,05$, Fuente: expedientes clínicos, cuaderno de recolección de datos, Figura. 3.9

Variable	Grupo estudio								
	Sesiones de Plasmaféresis terapéutica en Pacientes Graves								
	Antes del tratamiento con PT	48 horas después de la primera PT	72 horas después de la primera PT	72 horas después de la segunda PT	48 horas después de la tercera PT	48 horas después de la cuarta PT	48 horas después de la quinta PT	Valor de P	
	Leucocitos (x10 ⁹ L)								
Media	9,40	8,48	8,30	7,73				0,001 ^b	
N	6	6	6	6					
DE	±0,459	±0,301	±0,299	±0,372					
	Linfocitos (x10 ⁹ L)								
Media	1,55	7,2	7,0	6,45	--			,000 ^b	
N	6	6	6	6					
DE	±0,051	±0,121	±0,154	±0,392					
	Neutrófilos (x10 ⁹ L)								
Media	7,70	7,20	7,00	6,45				0,005 ^b	
N	6	6	6	6					
DE	±0,488	±0,397	±0,447	±0,440					
	NLR								
Media	6,49	5.0	3,58	2,50				0,000 ^b	
N	6	6	6	6					
DE	±0,374	±0,477	±0,479	±0,245					

LEYENDA: Desviación Estándar (DE), n: número de pacientes que recibieron tratamiento, ^a Significación para la Prueba de *Wilcoxon* para $p \leq 0,05$, ^b Significación para la Prueba de *Friedman* para $p \leq 0,05$, Fuente: expedientes clínicos, cuaderno de recolección de datos, Figura. 3.9

Variable	Grupo Testigo					
	Tratamiento con Fármacos biotecnológicos en pacientes Graves					
	Antes del tratamiento con Fármacos biotecnológicos	48 horas de tratamiento con fármacos biotecnológicos	7días de tratamiento con fármacos biotecnológicos	10 días de tratamiento con fármacos biotecnológicos	Valor de P	
	Leucocitos (x10 ⁹ L)					
Media	8,25	8,25	8,30	7,9	0,042 ^a	
N	6	6	6	3		
DE	±1,200	±1,200	±0,320	±0,320		
	Linfocitos (x10 ⁹ L)					
Media	1,60	1,60	2,90	3,15	0,042 ^a	
N	6	6	6	3		
DE	±0,154	±0,163	±0,467	±0,568		
	Neutrófilos (x10 ⁹ L)					
Media	7,65	7,62	7,00	6,20	0,042 ^a	
N	6	6	6	3		
DE	±0,637	±0,535	±0,183	±0,550		
	NLR					
Media	5,60	5,46	4,50	2,50	0,042 ^a	
N	6	6	6	3		
DE	±0,596	±0,805	±1,393	±0,351		

LEYENDA: Desviación Estándar (DE), n: número de pacientes que recibieron tratamiento, ^a Significación para la Prueba de *Wilcoxon* para $p \leq 0,05$, ^b Significación para la Prueba de *Friedman* para $p \leq 0,05$, Fuente: expedientes clínicos, cuaderno de recolección de datos, Figura. 3.9

Variable	Grupo Testigo				
	Tratamiento con Fármacos biotecnológicos en pacientes Potencialmente Graves				
	Antes del tratamiento con Fármacos biotecnológicos	48 horas de tratamiento con fármacos biotecnológicos	7días de tratamiento con fármacos biotecnológicos	10 días de tratamiento con fármacos biotecnológicos	Valor de P
	Leucocitos (x10 ⁹ L)				
Media	5,20	5,20	5,75	5,85	0,028 ^b
N	6	6	3	3	
DE	±1,828	±1,960	±0,458	±0,787	
	Linfocitos (x10 ⁹ L)				
Mediana	1,25	1,35	1,60	2,40	0,000 ^b
N	18	18	18	17	
DE	±0,157	±0,222	±0,252	±0,431	
	Neutrófilos (x10 ⁹ L)				
Media	7,30	6,80	5,90	5,45	0,002 ^b
N	18	18	18	17	
DE	±0,575	±0,457	±0,438	±0,694	
	NLR				
Media	4,55	4,58	3,50	1,78	0,000 ^b
N	18	18	18	17	
DE	±0,550	±0,787	±0,357	±0,615	

LEYENDA: Desviación Estándar (DE), n: número de pacientes que recibieron tratamiento,

^a Significación para la Prueba de *Wilcoxon* para $p \leq 0,05$, ^b Significación para la Prueba de *Friedman* para $p \leq 0,05$,

Fuente: expedientes clínicos, cuaderno de recolección de datos, Figura. 3.9

Anexo 16. Respuesta clínica de los pacientes con la COVID-19 a la alternativa terapéutica plasmaféresis y fármacos biotecnológicos cubanos

Respuesta clínica a los tratamientos para la COVID-19	Tratamiento PT combinado fármacos cubanos grupo estudio		48 horas después de la primera PT PCR-TR negativo		72 horas de la primera sesión PT Marcadores inflamatorios y hematológicos		Tratamiento con fármacos biotecnológicos cubanos grupo testigo		7 días del tratamiento con fármacos biotecnológicos PCR-TR negativo		7 y 10 días de tratamiento con fármacos biotecnológicos Marcadores inflamatorios y hematológicos	
	n=24	%	n=24	%	n=24	%	n=24	%	n=24	%	n=24	%
Favorable	24	100,00	24	100,00	24	100,00	20	83,33	19	79,10	20	83,33
No favorable	0,00						4	16,67			4	16,67

LEYENDA: Prueba U de Mann Whitney ($p \leq 0,05$), Fuente: expedientes clínicos, cuaderno de recolección de datos, Figura 3.10