

**UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS**  
**FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y BIOQUÍMICAS**  
**MAESTRÍA EN BIOQUÍMICA CLÍNICA Y GERENCIA DE SERVICIOS**  
**LABORATORIO (2 da Versión)**



**EFECTO DEL TRATAMIENTO CON PLASMA**  
**CONVALECIENTE SOBRE MARCADORES SANGUÍNEOS DE**  
**INFLAMACIÓN EN PACIENTES CON COVID-19, EN EL**  
**HOSPITAL MUNICIPAL DE COTAHUMA EN LA GESTION 2020**

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE MASTER EN BIOQUIMICA  
CLINICA Y GERENCIA EN SERVICIOS DE LABORATORIO

**POSTULANTE: Lic. Claudia Rocío Castañeta Cerruto**

LA PAZ- BOLIVIA

2023



**UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS**  
**FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y BIOQUÍMICAS**  
**MAESTRÍA EN BIOQUÍMICA CLÍNICA Y GERENCIA DE SERVICIOS**  
**LABORATORIO (2 da Versión)**



**EFFECTO DEL TRATAMIENTO CON PLASMA**  
**CONVALECIENTES SOBRE MARCADORES SANGUÍNEOS DE**  
**INFLAMACIÓN EN PACIENTES CON COVID-19, EN EL HOSPITAL**  
**MUNICIPAL DE COTAHUMA EN LA GESTION 2020**

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE MASTER EN BIOQUÍMICA CLÍNICA Y  
GERENCIA EN SERVICIOS DE LABORATORIO

**POSTULANTE: Lic. Claudia Rocío Castañeta Cerruto**

**TUTOR: M.Sc. Elia Soledad Mendoza Ocampo**

LA PAZ- BOLIVIA

2023



UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS  
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y BIOQUÍMICAS  
UNIDAD DE POSTGRADO  
La Paz - Bolivia



MAESTRÍA EN BIOQUÍMICA CLÍNICA Y GERENCIA DE SERVICIOS EN LABORATORIO  
ACTA DE CALIFICACIÓN DEL DOCUMENTO DE TESIS  
EQUIVALENTE AL 80%

Fecha: La Paz, 3 de mayo de 2023  
Programa: Maestría en Bioquímica Clínica y Gerencia de Servicios en Laboratorio  
Título del Tema: "EFECTO DEL TRATAMIENTO CON PLASMA CONVALECIENTE SOBRE MARCADORES SANGUÍNEOS DE INFLAMACIÓN EN PACIENTES CON COVID-19"  
Postulante: Lic. Claudia Rocío Castañeta Cerruto  
Tutor: M.Sc. Elia Soledad Mendoza Ocampo  
Tribunal: M.Sc. Marcelo Roman Jurado ✓

Nº	CALIFICACIÓN SOBRE EL 100% EN BASE A:	PORCENTAJE	CALIFICACIÓN
1	<ul style="list-style-type: none"><li>• Valoración de la discusión de los resultados.</li><li>• Rigor científico</li><li>• Correspondencia de las conclusiones con los objetivos planteados</li></ul>	30%	25%
2	Valoración del cumplimiento de requisitos metodológicos	20%	20%
3	Valoración de la importancia, interés y actualidad de la temática estudiada en el plano nacional e internacional y el impacto social que produce este estudio	20%	20%
4	Bibliografía	20%	20%
5	Claridad del documento presentado	10%	10%
TOTAL		100%	95%

**Comentarios:**

NOTA.- La calificación mínima de aprobación es de 71%

FIRMA REVISOR







**MAESTRÍA EN BIOQUÍMICA CLÍNICA Y GERENCIA DE SERVICIOS EN LABORATORIO**  
**ACTA DE CALIFICACIÓN DEL DOCUMENTO DE TESIS**  
**EQUIVALENTE AL 80%**

**Fecha:** La Paz, 13 de ABRIL de 2023  
**Programa:** Maestría en Bioquímica Clínica y Gerencia de Servicios en Laboratorio  
**Título del Tema:** EFECTO DEL TRATAMIENTO CON PLASMA CONVALECIENTE SOBRE MARCADORES SANGUÍNEOS DE INFLAMACIÓN EN PACIENTES CON COVID-19  
**Postulante:** Lic. Claudia Rocío Castañeta Cerruto  
**Tutor:** M.Sc. Elia Soledad Mendoza Ocampo  
**Tribunal:** M.Sc. Gaby Vanesa Tellería Zagredo

Nº	CALIFICACIÓN SOBRE EL 100% EN BASE A:	PORCENTAJE	CALIFICACIÓN
1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valoración de la discusión de los resultados.</li> <li>• Rigor científico</li> <li>• Correspondencia de las conclusiones con los objetivos planteados</li> </ul>	30%	23%
2	Valoración del cumplimiento de requisitos metodológicos	20%	16%
3	Valoración de la importancia, interés y actualidad de la temática estudiada en el plano nacional e internacional y el impacto social que produce este estudio	20%	18%
4	Bibliografía	20%	17%
5	Claridad del documento presentado	10%	6%
<b>TOTAL</b>		<b>100%</b>	<b>80%</b>
<p><b>Comentarios:</b> MEJORAR LA REDACCIÓN DE LA INTERPRETACIÓN DE LAS TABLAS, FIGURAS Y GRÁFICAS, SU CORRELACIÓN CON LA DISCUSIÓN Y LAS CONCLUSIONES.</p>			

**NOTA.-** La calificación mínima de aprobación es de 71%

*[Firma]*  
**FIRMA REVISOR**



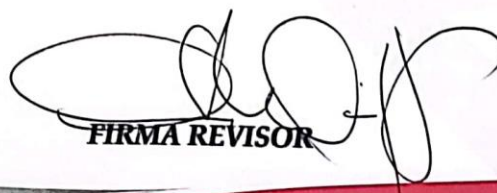
MAESTRÍA EN BIOQUÍMICA CLÍNICA Y GERENCIA DE SERVICIOS EN LABORATORIO  
ACTA DE CALIFICACIÓN DEL DOCUMENTO DE TESIS  
EQUIVALENTE AL 80%


Fecha: La Paz, 17 de Abril de 2023  
Programa: Maestría en Bioquímica Clínica y Gerencia de Servicios en Laboratorio  
Título del Tema: "EFECTO DEL TRATAMIENTO CON PLASMA CONVALECIENTE SOBRE MARCADORES SANGUÍNEOS DE INFLAMACIÓN EN PACIENTES CON COVID-19"  
Postulante: Lic. Claudia Rocío Castañeta Cerruto  
Tutor: M.Sc. Elia Soledad Mendoza Ocampo  
Tribunal: M.Sc. Ana Alicia Rodríguez Berton

Nº	CALIFICACIÓN SOBRE EL 100% EN BASE A:	PORCENTAJE	CALIFICACIÓN
1	<ul style="list-style-type: none"><li>• Valoración de la discusión de los resultados.</li><li>• Rigor científico</li><li>• Correspondencia de las conclusiones con los objetivos planteados</li></ul>	30%	25
2	Valoración del cumplimiento de requisitos metodológicos	20%	15
3	Valoración de la importancia, interés y actualidad de la temática estudiada en el plano nacional e internacional y el impacto social que produce este estudio	20%	15
4	Bibliografía	20%	17
5	Claridad del documento presentado	10%	7
TOTAL		100%	79%

**Comentarios:** Mejorar sintaxis del Resumen. Traducir apropiadamente el Summary. Hay después de la pag 51 hay una hoja en blanco y vuelve la numeración a la pag 39. Pag 63 en blanco.

NOTA.- La calificación mínima de aprobación es de 71%

  
FIRMA REVISOR

Recibido  
5-5-23  


## **DEDICATORIA**

*Dedico mi tesis principalmente a Dios,*

*por darme la fuerza necesaria para culminar esta meta.*

*A mis padres y esposo por todo su amor y por motivarme a seguir hacia adelante*

*También a mis hermanos por brindarme su apoyo moral*

## **AGRADECIMIENTOS**

Le agradezco muy profundamente a mi tutora M.Sc. Elia Soledad Mendoza Ocampo, por su dedicación y paciencia, sin sus palabras, correcciones precisas no hubiese podido lograr a esta instancia tan anhelada. Gracias por su guía y todos sus consejos, los llevare grabados para siempre en la memoria en mi futuro profesional.

A la Universidad Mayor de San Andrés – Posgrado de Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas por realizar la maestría en Bioquímica Clínica y así poder aprender cada día mas y superarme profesionalmente.





## ÍNDICE

1. INTRODUCCION .....	11
2. MARCO TEORICO .....	13
2.1. Enfermedad por coronavirus (COVID-19).....	13
2.1.1. Etiología de la enfermedad por coronavirus (COVID-19).....	14
2.1.2. Transmisión de SARS-CoV-2.....	17
2.1.3. Fisiopatología del SARS-CoV-2.....	19
2.1.4. Efecto del SARS-CoV-2 en el Sistema Respiratorio/ Patogenia de la Neumonía inducida por el SARS-CoV-2 .....	22
2.1.4.1. Efecto del SARS-CoV-2 en los sistemas de órganos extrapulmonares .....	24
2.1.5. Manejo de Covid-19 basado en la gravedad de la enfermedad.....	28
2.1.6. Marcadores bioquímicos para el seguimiento de la COVID-19 .....	31
2.1.6.1. Biomarcadores inflamatorios clínicos .....	32
2.1.6.2. Biomarcadores significativos para la predicción de la gravedad de la enfermedad .....	34
2.2. Datos epidemiológicos de COVID-19 en el Estado Plurinacional de Bolivia. ....	35
2.3. Plasma convaleciente de anti-SARS-CoV-2 .....	38
2.3.1. Mecanismo de acción del plasma convaleciente.....	39
2.3.2. Características de los anticuerpos anti SARS-COV-2 .....	39
2.3.3. Requisitos para donantes candidatos de plasma hiperinmune Anti- COVID-19 ..	40
2.3.4. Requisitos que debe cumplir el plasma convaleciente .....	42
2.3.5. Recomendaciones para administración del plasma convaleciente. ....	42
2.3.6. Volumen recomendado de administración de plasma convaleciente .....	44
3. ANTECEDENTES .....	46
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	48
5. JUSTIFICACION .....	49
6. PREGUNTA DE INVESTIGACION .....	50
7. OBJETIVOS .....	51
7.1. Objetivo General .....	51

7.2. Objetivos Específicos.....	51
8. DISEÑO METODOLOGICO.....	52
8.1. Tipo de estudio.....	52
8.2. Sitio de estudio.....	52
8.3. Población y muestra .....	53
- Pacientes menores de 21 años8.4. Análisis estadístico .....	54
8.5. Aspectos Bioéticos .....	55
9. RESULTADOS.....	56
9.2. Análisis Descriptivo de la población en estudio .....	56
9.2. Análisis Analítico de los Biomarcadores de inflamación .....	62
10. DISCUSION .....	67
11. CONCLUSIONES .....	78
12. BIBLIOGRAFIA .....	79
ANEXOS.....	86

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Covid-19, réplica de Corona.....	20
Figura 2	Estructura de SARS-CoV 2.....	21
Figura 3	Fases Fisiopatológicas de la COVID-19.	24
Figura 4	Complicaciones y comorbilidad relacionada con la enfermedad por coronavirus.....	27
Figura 5	Marcadores hematológicos y bioquímicos de secuencia y fuerza del coronavirus-19.....	31
Figura 6	Comparación del recuento de glóbulos blancos /mm <sup>3</sup> , en los grupos de estudio antes y después del tratamiento del plasma convaleciente y el panel de medicamentos.....	62
Figura 7	Comparación de los valores sanguíneos de AST (U/L), en los grupos de estudio con/sin tratamiento de plasma convaleciente y el panel de medicamentos.....	63
Figura 8	Comparación de los valores sanguíneos de ALT (U/L), en los grupos de estudio con/sin tratamiento de plasma convaleciente y el panel de medicamentos.....	64
Figura 9	Comparación de los valores sanguíneos de LDH (U/L), en los grupos de estudio con/sin tratamiento de plasma convaleciente y el panel de medicamentos.....	65
Figura 10	Comparación de los valores sanguíneos de PCR (mg/dL), en los grupos de estudio con/sin tratamiento de plasma convaleciente y el panel de medicamentos.....	66
Figura 11	Toma de muestra sanguínea por el método al vacío que permite disminuir los errores en la fase pre analítica.....	87
Figura 12	Centrifuga con rotor de ángulo fijo.....	87



## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1	Los detalles clínicos de cuatro niveles de COVID-19.....	28
Tabla 2	Distribución descriptiva de los pacientes según sexo.....	56
Tabla 3	Distribución descriptiva de los pacientes según el grupo etario.....	57
Tabla 4	Distribución descriptiva de la internación de los pacientes en la UCI según el sexo.....	57
Tabla 5	Distribución descriptiva de la internación de los pacientes en la UTI según el tratamiento administrado.....	58
Tabla 6	Distribución descriptiva de la internación de los pacientes en la UCI según la veracidad de la infección por COVID-19....	59
Tabla 7	Distribución descriptiva de la comorbilidad de los pacientes en estudio.....	60

## ÍNDICE DE GRAFICOS

Gráfico 1	Casos diagnosticados de covid-19 por semana epidemiológica nuevos y acumulados.Bolivia, 12 de abril al 25 de julio 2020.....	36
Gráfico 2	Tasas acumuladas de incidencia, según departamento y períodos.....	37
Gráfico 3	Descripción del porcentaje de fallecimientos y transferencias de la población total de estudio.....	61

## GLOSARIO

<b>Ab-N</b>	Nucleocápside
<b>Ab-S</b>	Proteína Spike
<b>ACE</b>	Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina
<b>ALT</b>	Alanina aminotransferasa
<b>Ang I,II</b>	Angiotensina I, II
<b>APP</b>	Proteínas de fase aguda
<b>ARB</b>	Bloqueadores de los Receptores de Angiotensina II
<b>AST</b>	Aspartato aminotransferasa
<b>CDC</b>	Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades
<b>CP</b>	Plasma convaleciente
<b>COVID-19</b>	Coronavirus 2019
<b>COV</b>	Variantes de preocupación
<b>CVD</b>	Enfermedades Cardiovasculares
<b>DILI</b>	Respuesta inflamatoria inmunomediada, lesión hepática inducida por fármacos
<b>DM2</b>	Diabetes Mellitus 2
<b>EDSA</b>	Encuesta de Demografía y Salud
<b>ECA</b>	Enzima Convertidor de Angiotensina
<b>ECMO</b>	Oxigenación Con Membrana Extracorpórea
<b>EDQM</b>	Guía para la preparación, uso y aseguramiento de la calidad de los componentes sanguíneos publicada por el Consejo de Europa
<b>EIA</b>	Inmunoensayo enzimático
<b>ENT-1</b>	Endotelina-1
<b>EPP</b>	Equipo de protección personal
<b>FAO</b>	Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura
<b>FDP</b>	Producto de degradación del fibrinógeno
<b>GGT</b>	Gamma glutamil transferasa
<b>GI</b>	Tracto gastrointestinal
<b>GM-CSF</b>	Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos
<b>HFNC</b>	Cánula nasal de alto flujo
<b>HLA</b>	Anticuerpos contra el antígeno leucocitario humano
<b>HTA</b>	Hipertensión Arterial
<b>(HCoV)</b>	Variantes de Covid en Humanos
<b>IgA</b>	Inmunoglobulina A
<b>IgG</b>	Inmunoglobulinas G
<b>IgM</b>	Inmunoglobulinas M
<b>IMC</b>	Índice de Masa Corporal
<b>IP2</b>	Inositol 1,3-bisfosfato;
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	Interleucina 1 $\beta$
<b>IL-6</b>	Interleucina 6
<b>INE</b>	Instituto Nacional de Estadística
<b>IFN</b>	Interferón
<b>IP3</b>	Inositol 1,4,5-trifosfato

<b>IR adiposo</b>	Respuesta a la estimulación de la insulina por parte del tejido adiposo
<b>IRC</b>	Insuficiencia Renal Crónica
<b>Ivig-HD</b>	Inmunoglobulinas intravenosas en dosis altas
<b>LDH</b>	Lactato deshidrogenasa
<b>MERS</b>	Síndrome respiratorio de oriente medio
<b>MOF</b>	Fallo multiorgánico
<b>NADH</b>	Forma reducida de la Nicotinamida Adenina Dinucleótida
<b>Nabs</b>	Anticuerpos neutralizantes
<b>NHANES</b>	Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición
<b>NIH</b>	Institutos Nacionales de la Salud
<b>NO</b>	Óxido Nítrico
<b>NTD</b>	Dominio N- terminal
<b>NLR</b>	Proporción de neutrófilos a linfocitos
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>ORF</b>	Marcos de lectura abiertos
<b>PA</b>	Presión Arterial
<b>PCR</b>	Proteína C Reactiva
<b>PI3K</b>	Fosfatidil Inositol 3 cinasa
<b>PLR</b>	Proporción elevada de plaquetas a linfocitos
<b>RCT</b>	Complejo de replicación-transcripción
<b>ssRNA</b>	Virus de ARN de cadena positiva
<b>sgRNA</b>	ARN subgenómicos
<b>RBD</b>	Dominio de unión al receptor
<b>ROS</b>	Especies Reactivas de Oxígeno
<b>RPM</b>	Revoluciones Por Minuto
<b>RT-PCR</b>	Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa
<b>RU</b>	Reino Unido
<b>RYR</b>	Canal Receptor de Rianodina
<b>SERCA</b>	Ca <sup>2+</sup> -ATPasa del Retículo Sarcoendoplasmático
<b>SRAA</b>	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
<b>SARS</b>	Virus que causa una enfermedad respiratoria llamada enfermedad por coronavirus
<b>SCA</b>	Síndrome coronario agudo
<b>S1</b>	Proteína S
<b>SNC</b>	Sistema nervioso central
<b>TLR</b>	Receptor Toll-Like
<b>TMPRSS2</b>	S2 de la proteína espiga por la serina proteasa 2 transmembrana del huésped
<b>TNF</b>	Factor de Necrosis Tumoral
<b>TFG</b>	Tasa de Filtrado Glomerular
<b>UCI</b>	unidades de cuidados intensivos
<b>VIH</b>	Virus de inmunodeficiencia Humana
<b>VHB</b>	Virus de Hepatitis B
<b>VHC</b>	Virus de Hepatitis C
<b>VOI</b>	Variantes de interés
<b>WBC</b>	Recuento de glóbulos blancos

## **EFFECTO DEL TRATAMIENTO CON PLASMA CONVALECIENTE SOBRE MARCADORES SANGUÍNEOS DE INFLAMACIÓN EN PACIENTES CON COVID-19, EN EL HOSPITAL MUNICIPAL DECOTAHUMA EN LA GESTION 2020**

### RESUMEN.

El plasma convaleciente ha sido utilizado como tratamiento potencial en diversos contextos clínicos, incluida la pandemia de COVID-19. Este enfoque terapéutico se basa en la transferencia de los anticuerpos desarrollados por un paciente recuperado a un paciente que está con la infección. Los anticuerpos presentes en el plasma convaleciente pueden ayudar a combatir la enfermedad al proporcionar inmunidad pasiva temporal. Aunque se han observado resultados prometedores en algunos estudios y pacientes, aún se requieren más investigaciones para comprender completamente la efectividad y los posibles riesgos asociados con este enfoque. El objetivo del estudio realizado, fue determinar el efecto del tratamiento con plasma convaleciente sobre los niveles sanguíneos de AST, ALT, LDH, PCR y el número de Glóbulos blancos, considerados como biomarcadores sanguíneos de inflamación, en pacientes diagnosticados con COVID-19 en el Hospital Municipal Cotahuma en la gestión 2020. A todos los pacientes contagiados con COVID-19, se realizó el análisis laboratorial con el fin de evaluar la gravedad del contagio, el seguimiento y la eficacia del tratamiento, se determinó los niveles sanguíneos de los biomarcadores considerados como predictores de una posible inflamación o un daño tisular, se utilizaron métodos cinéticos cuantitativos. La muestra del estudio estuvo representada 101 pacientes contagiados con COVID-19, que acudieron al Hospital Municipal de Cotahuma de la Ciudad de La Paz. Evidenciamos que los pacientes que presentaban gravedad o complicaciones son del sexo masculino con un 72,3% (n=73), y el grupo etario con más contagios fue de 50-59 años de edad con 27,7% (n=28), y de la población de estudio fallecida fue un 25,7% (n=26). Los niveles sanguíneos de las enzimas AST, ALT y LDH presentaron diferencias significativas al momento de la comparación, de los grupos de pacientes que recibieron el panel de medicamentos y plasma convaleciente, el recuento de glóbulos blancos no se observó diferencia significativa, cabe mencionar que ninguna media ingreso al valor de referencia



en relación a la enzima, pero con respecto a la proteína c reactiva indicamos que si hubo diferencias significativas. En conclusión, indicamos que la administración de plasma convaleciente tiene un efecto sobre los niveles de AST, ALT, PCR, también en el recuento de GB y la determinación de LDH ya que se evidencio una ligera disminución en las medias, después de la administración del plasma convaleciente.

Palabras Claves. Plasma convaleciente, Biomarcadores, inflamación.

## **EFFECT OF TREATMENT WITH CONVALESCENT PLASMA ON BLOOD MARKERS OF INFLAMMATION IN PATIENTS WITH COVID-19, AT THE MUNICIPAL HOSPITAL OF COTAHUMA IN THE 2020 MANAGEMENT**

### **SUMMARY**

Convalescent plasma has been used as a potential treatment in various clinical contexts, including the COVID-19 pandemic. This therapeutic approach is based on the transfer of antibodies developed by a recovered patient to an individual currently infected. The antibodies present in convalescent plasma can help fight the disease by providing temporary passive immunity. Although promising results have been observed in some studies and patients, further research is needed to fully understand the effectiveness and potential risks associated with this approach. The aim of the study was to determine the effect of convalescent plasma treatment on the blood levels of AST, ALT, LDH, PCR, and the white blood cell count, considered as blood biomarkers of inflammation, in patients diagnosed with COVID-19 at the Cotahuma Municipal Hospital in 2020. Laboratory analysis was performed on all COVID-19 patients to assess the severity of the infection. Follow-up and treatment effectiveness were determined by evaluating the blood levels of biomarkers considered as predictors of possible inflammation or tissue damage using quantitative kinetic methods. The study sample comprised 101 COVID-19 patients who attended the Cotahuma Municipal Hospital in the city of La Paz. We found that patients with severity or complications were predominantly male, accounting for 72.3% (n=73) of the sample. The age group with the highest number of infections was 50-59 years old, representing 27.7% (n=28), and the mortality rate among the study population was 25.7% (n=26). Significant differences were observed in the blood levels of the enzymes AST, ALT, and LDH when comparing the groups of patients who received the panel of medications and convalescent plasma. No significant difference was observed in the white blood cell count. However, in relation to C-reactive protein, significant differences were noted. In conclusion, the administration of convalescent plasma has an

effect on the levels of AST, ALT, PCR, as well as the white blood cell count and LDH, as evidenced by a slight decrease in the means after the administration of convalescent plasma.

Keywords. Convalescent plasma, Biomarkers, inflammation

## 1. INTRODUCCION

La Organización Mundial de la Salud (OMS) fue informada sobre los primeros casos en enero de 2020 y declaró la enfermedad como una emergencia de salud pública de importancia internacional el 30 de enero. A medida que el número de casos y muertes aumentaba, muchos países implementaron medidas de contención, como cierres de fronteras, restricciones de viaje y órdenes de confinamiento.

El equipo de salud ha tenido un papel crucial en la lucha contra la pandemia por COVID-19. Desde el inicio de la pandemia, los trabajadores de la salud han estado en la primera línea de defensa, brindando atención médica a los pacientes infectados y trabajando para prevenir la propagación del virus. El equipo de salud fueron los responsables de diagnosticar y tratar a los pacientes infectados por COVID-19, brindando atención médica y monitoreando su progreso.

La COVID-19 fue un desafío para la salud pública de todo el mundo, el Estado Plurinacional de Bolivia en conjunto con el Ministerio de Salud, y el comité de epidemiología, plantearon estrategias para prevenir el contagio masivo, entre dichas estrategias estuvo la incorporación del panel de medicamentos que era recomendado para los pacientes que presentaban sintomatología leve, sin embargo, esta mediación no presentaba resultados positivos en pacientes con un estado de salud comprometido, es decir grave - crítico, por lo tanto, el Ministerio de Salud autorizó el uso del plasma convaleciente. El plasma convaleciente se utiliza como tratamiento experimental en pacientes graves o con riesgo de complicaciones por COVID-19. Se administra a través de una transfusión sanguínea, y los anticuerpos presentes en el plasma pueden ayudar a neutralizar el virus y mejorar la respuesta inmunológica del paciente. Si bien el plasma convaleciente ha mostrado cierta eficacia en el tratamiento de COVID-19, su uso aún se considera experimental y se requieren más estudios clínicos para determinar su eficacia y seguridad. Además, no todos los pacientes son elegibles para recibir este tratamiento y se deben cumplir ciertos criterios médicos y de selección.



El estudio realizado evaluó el efecto del plasma convaleciente, en un volumen de 200, 300 y 400 ml, sobre los niveles sanguíneos de biomarcadores de inflamación, que en ese entonces formaban parte de las pruebas de laboratorio que se denominaron perfil COVID-19. Estas enzimas son Aspartato aminotransferasa, Alanina aminotransferasa, lactato deshidrogenasa, proteína c reactiva y el recuento de glóbulos blancos. También se realizó la comparación del efecto del panel de medicamentos en los mismos biomarcadores de la inflamación.

## 2. MARCO TEORICO

### 2.1. Enfermedad por coronavirus (COVID-19)

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), es una infección altamente contagiosa causada por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), que ha tenido un efecto catastrófico en la demografía mundial que ha resultado en más de 6 millones de muertes en todo el mundo, emergiendo como la crisis de salud global más importante desde la era de la pandemia de influenza de 1918 (Casella M et al., 2022).

La pandemia también ha resultado en la pérdida de medios de subsistencia debido a los cierres prolongados, que han tenido un efecto dominó en la economía mundial. Aunque el progreso sustancial en la investigación clínica ha llevado a una mejor comprensión del SARS-CoV-2 y el manejo de COVID-19, limitar la propagación continua de este virus y sus variantes se ha convertido en un tema de creciente preocupación, ya que el SARS-CoV-2 continúa causando estragos en todo el mundo, con muchos países soportando una segunda o tercera ola de brotes de esta enfermedad viral atribuida principalmente a la aparición de variantes mutantes del virus (Casella M et al., 2022).

Al igual que otros virus de ARN, el SARS-CoV-2, mientras se adapta a sus nuevos huéspedes humanos, es propenso a la evolución genética con el desarrollo de mutaciones a lo largo del tiempo, lo que da como resultados variantes mutantes que pueden tener características diferentes a las de sus cepas ancestrales. Se han descrito varias variantes del SARS-CoV-2 durante el curso de esta pandemia, entre las cuales solo unas pocas son consideradas variantes de preocupación (COV) por la Organización Mundial de la Salud (OMS), dado su impacto en la salud pública mundial. Con base en la actualización epidemiológica de la OMS, se han identificado cinco COV del SARS-CoV-2 desde el inicio de la pandemia:

- Alpha (B.1.1.7): primera variante preocupante descrita en el Reino Unido (RU) a fines de diciembre de 2020
- Beta (B.1.351): reportado por primera vez en Sudáfrica en diciembre de 2020
- Gamma (P.1): reportado por primera vez en Brasil a principios de enero de 2021
- Delta (B.1.617.2): reportado por primera vez en India en diciembre de 2020
- Omicrón (B.1.1.529): reportado por primera vez en Sudáfrica en noviembre de 2021

A pesar de la velocidad sin precedentes del desarrollo de vacunas contra la prevención de COVID-19 y los sólidos esfuerzos mundiales de vacunación masiva, incluidos los refuerzos de vacunas, la aparición de estas nuevas variantes del SARS-CoV-2 amenaza con anular el importante progreso logrado hasta ahora para limitar la propagación de esta enfermedad viral (Casella M et al., 2022).

#### 2.1.1. Etiología de la enfermedad por coronavirus (COVID-19)

Los coronavirus (COV) son virus de ARN de cadena positiva (+ssRNA) con una apariencia similar a una corona bajo un microscopio electrónico (coronam es el término latino para corona) debido a la presencia de glicoproteínas de pico en la envoltura. La subfamilia Orthocoronavirinae de la familia Coronaviridae (orden Nidovirales) se clasifica en cuatro géneros de CoV

- Alfacoronavirus (alfaCoV)
- Betacoronavirus (betaCoV)
- Deltacoronavirus (deltaCoV)
- Gammacoronavirus (gammaCoV)

La caracterización genómica ha demostrado que los murciélagos y los roedores son las fuentes genéticas probables de alpha CoV y beta CoV. Por el contrario, la CoV se han convertido en los principales patógenos de los brotes emergentes de enfermedades respiratorias.

Los miembros de esta gran familia de virus pueden causar enfermedades respiratorias, entéricas, hepáticas y neurológicas en diferentes especies animales, incluidos camellos, vacas, gatos y murciélagos. Por razones que aún no se han explicado, estos virus pueden cruzar las barreras de las especies y causar, en los humanos, enfermedades que van desde el resfriado común hasta enfermedades más graves como el MERS y el SARS. Hasta la fecha, se han identificado siete CoV humanos (HCoV) capaces de infectar a humanos. Algunos de los HCoV se identificaron a mediados de la década de 1960, mientras que otros solo se detectaron en el nuevo milenio. En general, CoV humanos comunes: HCoV-OC43 y HCoV-HKU1 (beta CoV del linaje A); HCoV-229E y HCoV-NL63 (alfa CoV). Estos virus pueden causar resfriados comunes e infecciones auto limitadas del tracto respiratorio superior en personas inmunocompetentes. Sin embargo, en sujetos inmunocomprometidos y ancianos, pueden ocurrir infecciones del tracto respiratorio inferior debido a estos virus (Cascella M et al., 2022).

Otros CoV humanos: SARS-CoV y MERS-CoV (beta CoV del linaje B y C, respectivamente). Estos virus se consideran más virulentos y capaces de causar epidemias que se manifiestan con manifestaciones respiratorias y extrarrespiratorias de gravedad clínica variable. El SARS-CoV-2 es una nueva beta CoV que pertenece al mismo subgénero que el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), que anteriormente se han implicado en el SARS-CoV y el MERS. Tiene una forma redonda o elíptica y, a menudo, pleomórfica y un diámetro de aproximadamente 60 a 140 nm. Al igual que otros CoV, es sensible a los rayos ultravioleta y al calor. En este sentido, aunque la temperatura alta disminuye la replicación de cualquier especie de virus. Actualmente, se investiga la temperatura de inactivación del SARS-CoV-2.

Una superficie de acero inoxidable mantenida a una temperatura del aire de 54,5 °C (130 °F) da como resultado la inactivación del 90 % del SARS-CoV-2 en aproximadamente 36 minutos. A 54,5 °C, el tiempo para una disminución del 90 % en la infectividad fue de  $35,4 \pm 9,0$  min y la vida media del virus fue de  $10,8 \pm 3,0$  min (Biryukov J et al., 2021).

Por el contrario, puede resistir temperaturas más bajas incluso por debajo de 0°C. Además, estos virus pueden inactivarse de manera efectiva con solventes de lípidos, incluidos éter (75%), etanol, desinfectante que contiene cloro, ácido peroxiacético y cloroformo, excepto la clorhexidina.

La caracterización genómica del nuevo HCoV, aislado de un grupo de pacientes con neumonía atípica después de visitar Wuhan, tenía una identidad de nucleótidos del 89 % con el CoVZXC21 similar al SARS de murciélago y del 82 % con el del SARS-CoV humano. Por lo tanto, los expertos del Comité Internacional de Taxonomía de Virus lo denominaron SARS-CoV-2. El genoma de ARN monocatenario del SARS-CoV-2 contiene 29891 nucleótidos que codifican 9860 aminoácidos.

Aunque actualmente se desconoce el origen del SARS-CoV-2, se postula ampliamente que se originó a partir de un animal que implica la transmisión zoonótica. Los análisis genómicos sugieren que el SARS-CoV-2 probablemente evolucionó a partir de una cepa que se encuentra en los murciélagos. La comparación genómica entre la secuencia del SARS-CoV-2 humano y los coronavirus animales conocidos reveló una alta homología (96 %) entre el SARS-CoV-2 y la beta CoV RaTG13 de los murciélagos (*Rhinolophus affinis*) (Andersen KG et al., 2020). Similar al SARS y al MERS, se ha planteado la hipótesis de que el SARS-CoV-2 avanzó de los murciélagos a los huéspedes intermedios, como los pangolines y los visones, y luego a los humanos (Zhang T et al., 2020). Un informe publicado recientemente por la OMS que describe los posibles orígenes del SARS-CoV-2 no fue concluyente ya que no especificó claramente el origen del virus; sin embargo, informó que la circulación del SARS-CoV-2 ocurrió a principios de diciembre de 2019. Este informe exploró varias hipótesis posibles sobre el origen del virus que incluían el origen del virus en un animal, la transmisión del virus a un huésped intermedio y el paso posterior a los humanos. Como se mencionó anteriormente, el SARS-CoV-2 es propenso a la evolución genética, lo que da como resultado múltiples variantes que pueden tener características diferentes en comparación con sus cepas ancestrales.

La secuenciación genómica periódica de muestras virales es de fundamental importancia, especialmente en un entorno de pandemia mundial, ya que ayuda a detectar nuevas variantes genéticas del SARS-CoV-2. En particular, la evolución genética fue mínima inicialmente con la aparición de la variante D614G globalmente dominante, que se asoció con una mayor transmisibilidad, pero sin la capacidad de causar una enfermedad grave (Korber B et al., 2020). Se identificó otra variante en humanos, atribuida a la transmisión de visones de granja infectados en Dinamarca, que no se asoció con una mayor transmisibilidad (Oreshkova N et al., 2020). Desde entonces, se han descrito múltiples variantes del SARS-CoV-2, de las cuales algunas se consideran variantes preocupantes (COV) debido a su potencial para causar una mayor transmisibilidad o virulencia, reducción de la neutralización por anticuerpos obtenidos mediante infección natural o vacunación, la capacidad de evadir la detección, o una disminución en la eficacia terapéutica. Con la continua aparición de múltiples variantes, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) y la OMS han establecido de forma independiente un sistema de clasificación para distinguir las variantes emergentes del SARS-CoV-2 en variantes preocupantes (VOC) y variantes de interés (VOI).

#### 2.1.2. Transmisión de SARS-CoV-2

El modo principal de transmisión del SARS-CoV-2 es a través de la exposición a gotitas respiratorias que portan el virus infeccioso por contacto cercano o transmisión por gotitas de personas pres sintomáticos, asintomáticos o sintomáticos que albergan el virus (Casella M et al., 2022).

La transmisión aérea con procedimientos que generan aerosoles también se ha implicado en la propagación de COVID-19. Sin embargo, están surgiendo y evaluando datos que implican la transmisión aérea del SARS-CoV-2 en ausencia de procedimientos que generen aerosoles. Sin embargo, este modo de transmisión no ha sido reconocido universalmente.

La transmisión por fómites a partir de la contaminación de superficies inanimadas con SARS-CoV-2 se ha caracterizado bien según muchos estudios que informan la viabilidad del SARS-CoV-2 en varias superficies porosas y no porosas.

En condiciones experimentales, se observó que el SARS-CoV-2 era estable en superficies de acero inoxidable y plástico en comparación con las superficies de cobre y cartón, y el virus viable se detectó hasta 72 horas después de inocular las superficies con el virus (van Doremalen N et al., 2020). El virus viable se aisló durante un máximo de 28 días a 20 °C de superficies no porosas como vidrio y acero inoxidable. Por el contrario, la recuperación de SARS-CoV-2 en materiales porosos se redujo en comparación con las superficies noporosas (Riddell S et al., 2020).

Un estudio que evaluó la duración de la viabilidad del virus en objetos y superficies mostró que el SARS-CoV-2 se puede encontrar en plástico y acero inoxidable hasta 2-3 días, cartón hasta 1 día, cobre hasta 4 horas. Además, parece que la contaminación fue mayor en las unidades de cuidados intensivos (UCI) que, en las salas generales, y el SARS-CoV-2 se puede encontrar en pisos, ratones de computadora, botes de basura y pasamanos de camas de enfermos, así como en el aire hasta 4 metros de pacientes que implican la transmisión nosocomial además de la transmisión por fómites (Guo ZD et al., 2020). Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) publicaron recientemente una actualización que indica que las personas pueden infectarse con el SARS-CoV-2 a través del contacto con superficies contaminadas por el virus, pero el riesgo es bajo y no es la principal vía de transmisión de este virus. Los datos epidemiológicos de varios estudios de casos han informado que los pacientes con infección por SARS-CoV-2 tienen el virus vivo presente en las heces, lo que implica una posible transmisión fecal-oral (Yeo C et al., 2020).

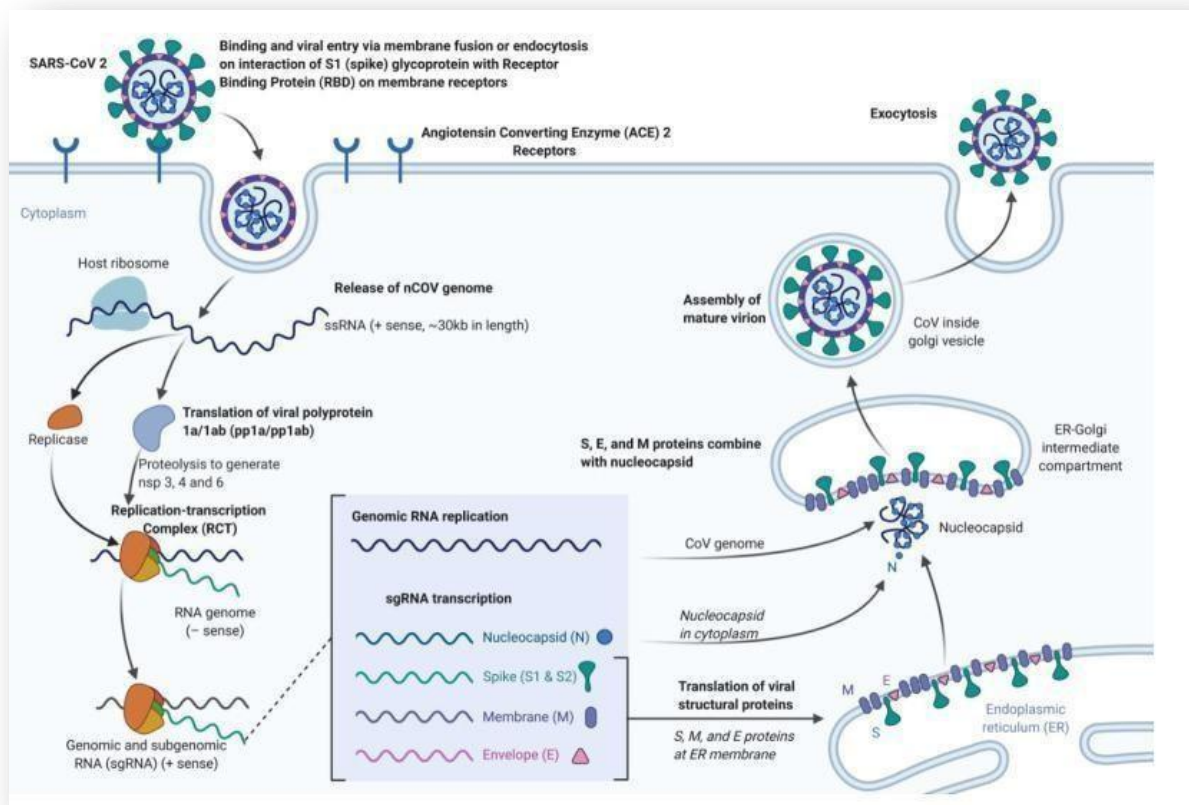


### 2.1.3. Fisiopatología del SARS-CoV-2

La descripción general de la estructura viral y su genoma de CoVs es fundamental para abordar la patogenia del SARS-CoV-2. Como se describió anteriormente, los CoV son virus de ARN de cadena positiva envueltos con una nucleocápside, y la estructura genómica está organizada en un +ssRNA de aproximadamente 30 kb de longitud y con una estructura de 5'-cap y 3'-poly-A que forma la cola es el más grande entre los virus de ARN. Al ingresar al huésped, se inicia la replicación del ARN viral con la síntesis de la poliproteína 1a/1ab (pp1a/pp1ab). La transcripción ocurre a través del complejo de replicación-transcripción (RCT) organizado en vesículas de doble membrana y mediante la síntesis de secuencias de ARN subgenómicas (sgRNA). Por el contrario, la terminación de la transcripción se producen las secuencias reguladoras de la transcripción, ubicado entre los llamados marcos de lectura abiertos (ORF) que funcionan como plantillas para la producción de mRNA subgenómicas. En un genoma de CoV atípico, pueden estar presentes al menos seis ORF. Entre estos, un cambio de marco entre ORF1a y ORF1b guía la producción de polipéptidos pp1a y pp1ab que son procesados por la proteasa similar a la quimotripsina codificada viralmente (3CLpro) o la proteasa principal (Mpro), así como una o dos proteasas similares a la papaína para producir 16 con funciones de síntesis y modificación de ARN conocidas o predichas proteínas no estructurales (NSP 1-16). Además de ORF1a y ORF1b, otros ORF codifican proteínas estructurales, incluidas proteínas de espiga, membrana, envoltura y nucleocápside y cadenas proteicas accesorias (Chan JF et al., 2020). Diferentes CoV poseen proteínas estructurales y accesorias únicas traducidas por sgRNA dedicados. La patogenia de los CoV y SARS-CoV-2 está relacionada con la función de los NSP y las proteínas estructurales. Por ejemplo, los investigadores han proyectado el papel de los NSP en el bloqueo de la respuesta inmunitaria innata del huésped (Lei J et al., 2018). Entre las funciones de las proteínas estructurales, la envoltura tiene un papel crucial en la patogenicidad del virus, ya que promueve el ensamblaje y la liberación del virus. Entre los elementos estructurales de los CoV, se encuentran las glicoproteínas de espiga compuestas por dos subunidades (S1 y S2) Figura 1. Los homotrímeros de las proteínas S componen los picos en la superficie viral, guiando el enlace a los receptores del huésped (Song W et al., 2018).

Figura 1.

Covid-19, réplica de Corona.

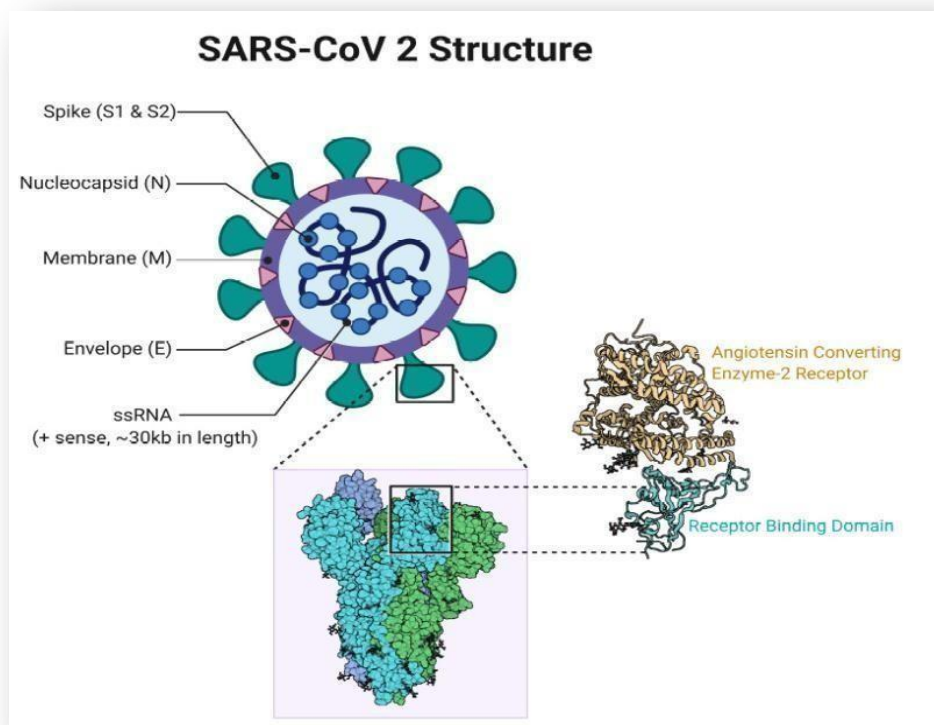


Extraído de Rohan Bir Singh, MD., 2020

Estructural y filogenéticamente, el SARS-CoV-2 es similar al SARS-CoV y al MERS-CoV y está compuesto por cuatro proteínas estructurales principales: espiga (S), glicoproteína de la cubierta (E), nucleocápside (N), proteína de membrana (M), junto con 16 proteínas no estructurales y 5-8 proteínas accesorias como se evidencia en la Figura 2 (Jiang S et al., 2020). La glicoproteína de la espiga superficial (S), que se parece a una corona, está ubicada en la superficie externa del virión y se escinde en una subunidad S1 amino (N)-terminal, que facilita la incorporación del virus a la célula huésped. y una subunidad S2 carboxilo (C)- terminal que contiene un péptido de fusión, un dominio transmembrana y un dominio citoplásmico es responsable de la fusión de la membrana celular del virus (Du L et al., 2009).

**Figura 2.**

Estructura de SARS-CoV 2



Extraído de Rohan Bir Singh, MD, 2020

La subunidad S1 se divide además en un dominio de unión al receptor (RBD) y un dominio N-terminal (NTD), que facilita la entrada viral en la célula huésped y sirve como un objetivo potencial para la neutralización en respuesta a antisueros o vacunas (Jiang S et al., 2020). El RBD es un dominio peptídico fundamental en la patogenia de la infección, ya que representa un sitio de unión para los receptores de la enzima convertidora de angiotensina humana 2 (ACE2). La inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), como se planteó anteriormente, no aumenta el riesgo de hospitalización por COVID-19 y enfermedad grave (de Abajo FJ et al., 2020).

El SARS-CoV-2 ingresa a las células de los huéspedes al unir el pico del SARS-CoV-2 o la proteína S (S1) a los receptores ACE2 abundantemente en el epitelio respiratorio, como las células epiteliales alveolar tipo II. Además del epitelio respiratorio, los receptores ACE2 también se expresan en otros órganos, como el esófago superior, los enterocitos del íleon, las células miocárdicas, las células tubulares proximales del riñón y las células uroteliales de la vejiga (Xu H et al., 2020). El proceso de unión viral es seguido por el cebado de la subunidad S2 de la proteína espiga por la serina proteasa 2 transmembrana del huésped (TMPRSS2) que facilita la entrada en la célula y la subsiguiente endocitosis de replicación viral con el ensamblaje de viriones (Hoffmann M et al., 2020).

En resumen, la espiga RBD permite la unión al receptor ACE2 en los pulmones y otros tejidos. La proteína espiga de un sitio de aminoácido (sitio polibásico) permite el procesamiento funcional del mismo por parte de la enzima furina (proteasa) humana. Este proceso permite la exposición de las secuencias de fusión y, por tanto, la fusión de las membranas viral y celular, paso necesario para que el virus entre en la célula (Casella M et al., 2022).

#### 2.1.4. Efecto del SARS-CoV-2 en el Sistema Respiratorio/ Patogenia de la Neumonía inducida por el SARS-CoV-2

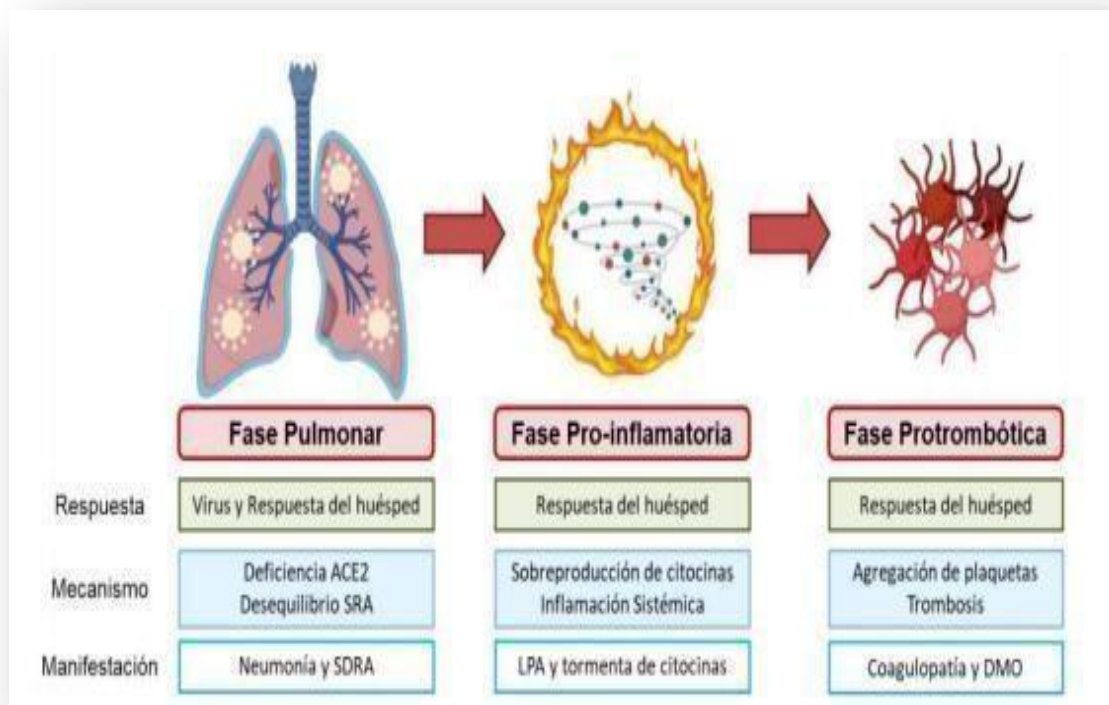
COVID-19 se considera principalmente una enfermedad respiratoria y vascular viral, ya que su agente causal, el SARS-CoV-2, se dirige predominantemente a los sistemas respiratorio y vascular. La patogenia de la neumonía inducida por SARS-CoV-2 se explica mejor por dos etapas, una temprana y una tardía. La fase temprana se caracteriza por la replicación viral que da como resultado un daño tisular mediado por el virus directo, seguida de una fase tardía cuando las células huésped infectadas desencadenan una respuesta inmunitaria con el reclutamiento de linfocitos T, monocitos y neutrófilos que liberan citocinas como factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-12 e interferón (IFN)- $\gamma$ . En casos graves de COVID-19, la sobre activación del sistema inmunitario da como resultado una "tormenta de

citoquinas" caracterizada por la liberación de altos niveles de citoquinas, especialmente IL-6 y TNF- $\alpha$ , en la circulación, lo que provoca una respuesta inflamatoria local y sistémica (Wang J et al., 2020). El aumento de la permeabilidad vascular y el posterior desarrollo de edema pulmonar en pacientes con COVID-19 grave se explican por múltiples mecanismos, que incluyen;

- a. Endotelitis como resultado de la lesión viral directa y la inflamación perivascular que conduce a la deposición microvascular y de microtrombos.
- b. Desregulación del RAAS debido al aumento de la unión del virus a los receptores ACE2.
- c. Activación de la vía de la calicreína-bradicinina, cuya activación aumenta la permeabilidad vascular.
- d. Aumento de la contracción de las células epiteliales que causa hinchazón de las células y alteración de la intercelular unión (Azkur AK et al., 2020). Además de IL-6y TNF- $\alpha$ , la unión del SARS-CoV-2 al receptor Toll-Like (TLR) induce la liberación de pro-IL-1 $\beta$ , que se escinde en la IL-1 $\beta$  madura activa que media la inflamación pulmonar hasta fibrosis (Conti P et al., 2020).
- e. Basado en la revisión de la literatura publicada recientemente, el proceso de patogénesis de COVID-19, se puede resumir en 3 fases clínicamente distintas y potencialmente superpuestas (Figura 3):
  1. Pulmonar
  2. Proinflamatoria
  3. Protrombótica

**Figura 3.**

Fases Fisiopatológicas de la COVID-19.



Extraído de Alijotas-Reig J et al., 2020

#### 2.1.4.1. Efecto del SARS-CoV-2 en los sistemas de órganos extrapulmonares

Aunque el sistema respiratorio es el objetivo principal del SARS-CoV-2 como se describió anteriormente, puede afectar otros sistemas de órganos importantes, como el tracto gastrointestinal (GI), el sistema hepatobiliar, cardiovascular, renal y nervioso central. La disfunción orgánica inducida por el SARS-CoV-2, en general, posiblemente se explica por uno o una combinación de los mecanismos propuestos, como la toxicidad viral directa, la lesión isquémica causada por vasculitis, la trombosis o la tromboinflamación, la desregulación inmunitaria y la renina. (Figura 4). (Coopersmith CM et al., 2019).

- **Sistema cardiovascular (CVS):** aunque se desconoce el mecanismo exacto del compromiso cardíaco en COVID-19, es probable que sea multifactorial. Las células miocárdicas también exhiben receptores ACE2, lo que implica una citotoxicidad directa por parte del SARS-CoV-2 en el miocardio que conduce a la miocarditis. Las citocinas proinflamatorias como la IL-6 también pueden provocar inflamación vascular, miocarditis y arritmias cardíacas (Huang C et al., 2020). El síndrome coronario agudo (SCA) es una manifestación cardíaca bien reconocida de COVID-19 y probablemente se deba a múltiples factores que incluyen, entre otros, la hipercoagulabilidad asociada con COVID-19, la liberación de citoquinas proinflamatorias, el empeoramiento de la enfermedad arterial coronaria grave preexistente, miocardiopatía por estrés y trastorno hemodinámico asociado que puede reducir el flujo sanguíneo coronario, suministro reducido de oxígeno que da como resultado la desestabilización de la microtrombogénesis de la placa coronaria o el empeoramiento de la enfermedad arterial coronaria grave preexistente (Liu H et al., 2021).
- **Hematológico:** El SARS-CoV-2 tiene un efecto significativo en los sistemas hematológico y hemostático. Se desconoce el mecanismo de la leucopenia, una de las anomalías de laboratorio más comunes encontradas en la COVID-19. Se han postulado varias hipótesis que incluyen destrucción de linfocitos mediada por ACE 2 por invasión directa del virus, apoptosis de linfocitos debida a citocinas proinflamatorias y posible invasión del virus a los órganos linfáticos (Libby P et al., 2018). La trombocitopenia es poco común en la COVID-19 y probablemente se deba a múltiples factores que incluyen la supresión de plaquetas mediada por virus, la formación de autoanticuerpos y la activación de la cascada de coagulación que resulta en el consumo de plaquetas (Abou-Ismael MY et al., 2020). La trombocitopenia y la neutrofilia se consideran características de una enfermedad grave (Coopersmith CM et al., 2020). Aunque es bien sabido que la COVID-19 está asociada con un estado de hipercoagulabilidad, se desconocen los mecanismos exactos que conducen a la activación del sistema de coagulación y



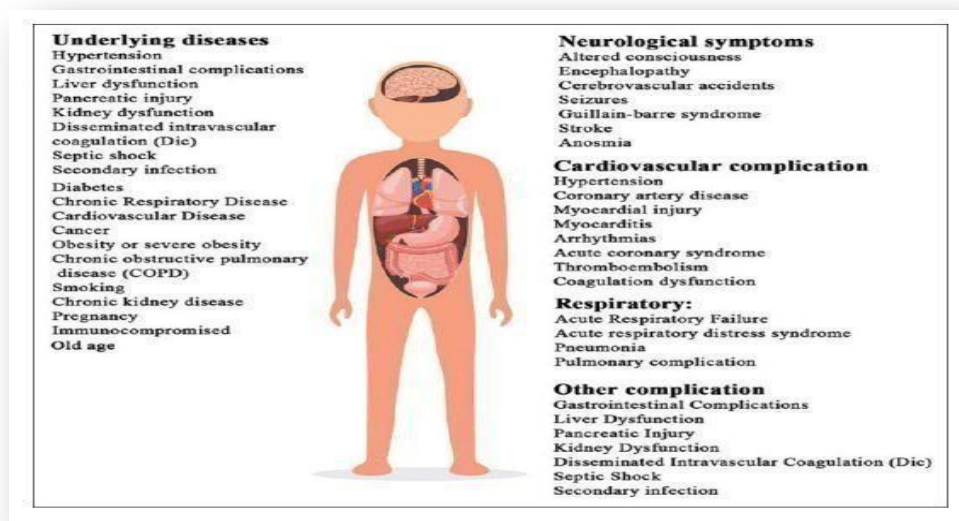
probablemente se atribuyan a la respuesta inflamatoria inducida por citoquinas. La patogenia de esta hipercoagulabilidad asociada es multifactorial y probablemente es inducida por daño directo mediado por virus o inducido por citocinas del endotelio vascular que conduce a la activación de plaquetas, monocitos y macrófagos, aumento de la expresión del factor tisular, factor de von Willebrand y Factor VIII que da como resultado la generación de trombina y la formación de coágulos de fibrina (Amgalan A et al., 2020). Otros mecanismos que se han propuesto incluyen posibles secuelas protrombóticas inducidas por fagocitos mononucleares, alteraciones en las vías del sistema renina-angiotensina (RAS), microangiopatía mediada por complemento (Amgalan A et al., 2020).

- **Sistema nervioso central (SNC):** Existe evidencia emergente de receptores ACE-2 en cerebros humanos y de ratones, lo que implica la posible infección del cerebro por SARS-CoV-2 (Ni W et al., 2020). Las posibles rutas por las que el SARS-CoV-2 puede invadir el sistema nervioso central son la transferencia transináptica a través de las neuronas infectadas a través del nervio olfativo, la infección de las células endoteliales vasculares o la migración de leucocitos a través de la barrera hematoencefálica (Zubair AS et al., 2020).
- **Tracto gastrointestinal (GI):** Se desconoce la patogenia de las manifestaciones GI de COVID-19 y probablemente se considere multifactorial debido a varios mecanismos potenciales que incluyen la citotoxicidad viral directa mediada por ACE-2 de lamucosa intestinal, inflamación inducida por citoquinas, intestino disbiosis y anomalías vasculares (Patel KP et al., 2020).

- **Hepatobiliar** : aunque se desconoce la patogénesis de la lesión hepática en pacientes con COVID-19, es probable que la lesión hepática en COVID-19 sea multifactorial y se explica por muchos mecanismos solos o en combinación que incluyen la replicación viral mediada por ACE-2 en el hígado, virus directo daño mediado por fármacos, lesión hipóxica o isquémica, respuesta inflamatoria inmunomediada, lesión hepática inducida por fármacos (DILI) o empeoramiento de una enfermedad hepática preexistente (Aleem A et al., 2020).
- **Renal**: Se desconoce la patogenia de la lesión renal asociada con COVID-19 y es probable que sea multifactorial explicada por uno o una combinación de muchos factores, como lesión citotóxica directa del virus, desequilibrio en el Sistema de Renina Angiotensina Aldosterona (RAAS), estado hiperinflamatorio asociado inducido por citoquinas, lesión microvascular, y el estado protrombótico asociado con COVID-19. Otros factores, como la hipovolemia asociada, los posibles agentes nefrotóxicos y la sepsis nosocomial, también pueden contribuir potencialmente a la lesión renal (Gabarre P et al., 2020).

**Figura 4.**

Complicaciones y comorbilidad relacionada con la enfermedad por coronavirus.



Extraído de Alijotas-Reig J et al., 2020

### 2.1.5. Manejo de Covid-19 basado en la gravedad de la enfermedad

- Infección asintomática o presintomática. Se debe recomendar a las personas con una prueba positiva de SARS-CoV-2 sin ningún síntoma clínico compatible con COVID-19 que se aíslen y controlen los síntomas clínicos

**Tabla1.**

Los detalles clínicos de cuatro niveles de COVID-19

Nombre de la enfermedad	Nivel de gravedad de los síntomas de COVID-19	Síntomas clínicos
COVID-19	Nivel	Los pacientes sufren solo síntomas leves sin características radiográficas.
	Moderado	Los pacientes sufren de fiebre, signos respiratorios y características radiográficas como opacidad en vidrio esmerilado.
	Severo	Los pacientes tienen uno de tres criterios que incluyen Saturación de oxígeno <93% en aire ambiente disnea PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300 mmHg
	crítico	Los pacientes cumplen los tres criterios, incluidos Saturación de oxígeno <93% en aire ambiente disnea PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300 mmHg

Extraído de Halaji M et al., 2020.

- **Enfermedad leve.** De acuerdo con las pautas de los Institutos Nacionales de Salud (NIH), las personas con una enfermedad leve pueden manejarse en un entorno ambulatorio con atención de apoyo y aislamiento. Las evaluaciones de laboratorio y radiográficas no están indicadas de forma rutinaria. Los pacientes de edad avanzada y aquellos con condiciones preexistentes deben ser monitoreados de cerca hasta que se logre la recuperación clínica.

El panel de pautas de tratamiento de los Institutos Nacionales de la Salud (NIH, por sus siglas en inglés) para el COVID-19 recomienda el uso de Paxlovid o Remdesivir en orden de preferencia como terapias preferidas para pacientes ambulatorios que tienen un alto riesgo de progresión de la enfermedad con un umbral bajo para considerar la hospitalización para un control más cercano. El panel recomienda el uso clínico de terapias alternativas como Bebtelovimab o Molnupiravir únicamente si no hay disponibilidad de terapias preferidas, o no son factibles de usar, o son clínicamente inapropiadas. El Panel de Pautas de Tratamiento de COVID-19 de los NIH recomienda no usar dexametasona en enfermedades leves (Alhazzani W et al., 2020).

- **Enfermedad moderada.** Los pacientes con enfermedad moderada por COVID-19 deben ser hospitalizados para un control estricto. Los médicos y el personal de atención médica deben usar el equipo de protección personal (EPP) adecuado mientras interactúan o cuidan al paciente. Todos los pacientes hospitalizados deben recibir atención de apoyo con reanimación con líquidos isotónicos si tienen depleción de volumen, y se debe iniciar una oxigenoterapia suplementaria si la SpO<sub>2</sub> se mantiene a no más del 96 % (Alhazzani W et al., 2020). La terapia antibacteriana empírica debe iniciarse solo si existe sospecha de infección bacteriana y debe suspenderse lo antes posible si no está indicada. Los pacientes con COVID-19 corren el riesgo de desarrollar eventos venosos y tromboembólicos y deben mantenerse con profilaxis tromboembólica con anticoagulación adecuada. Remdesivir y dexametasona se pueden considerar para pacientes hospitalizados que requieren oxígeno suplementario. El panel de pautas de tratamiento de COVID-19 de los NIH recomienda el uso de remdesivir solo o dexametasona más remdesivir o dexametasona sola si la terapia combinada (remdesivir y dexametasona) no está disponible en pacientes hospitalizados que requieren oxígeno suplementario, pero no están recibiendo cánula nasal de alto flujo (HFNC) u Oxigenación Con Membrana Extracorpórea (ECMO).

- **Enfermedad grave/crítica.** Los pacientes con enfermedad grave/crítica de COVID-19 requieren hospitalización. Teniendo en cuenta que los pacientes con COVID-19 grave tienen un mayor riesgo de enfermedad crítica prolongada y muerte, se deben realizar discusiones sobre los objetivos de atención, revisar las directivas anticipadas e identificar a los tomadores de decisiones médicas sustitutas. Todos los pacientes deben mantenerse con anticoagulación profiláctica, considerando que COVID-19 está asociado con un estado protrombótico. Los médicos y otro personal de atención médica deben usar EPP apropiado que incluye batas, guantes, máscaras N95 y protección para los ojos al realizar procedimientos que generan aerosoles en pacientes con COVID-19 en la Unidad de Cuidados Intensivos, como intubación endotraqueal, broncoscopia, traqueotomía, ventilación manual antes de la intubación, colocación física del paciente en decúbito prono o atención crítica al paciente, como nebulización, succión de las vías respiratorias superiores, desconexión del paciente del ventilador y ventilación no invasiva con presión positiva que pueda conducir potencialmente a la generación de aerosoles (Alhazzani W et al., 2020). La terapia de reemplazo renal debe considerarse en caso de insuficiencia renal cuando esté indicada.

Se puede considerar HFNC en pacientes que no requieren intubación. Tener a los pacientes despiertos en posición prona mientras reciben HFNC puede mejorar la oxigenación si no está indicada la intubación endotraqueal. Sin embargo, la eficacia de realizar esta maniobra en pacientes despiertos no está clara y se necesitan más datos de ensayos clínicos. El Panel de Pautas de Tratamiento de COVID-19 de los NIH recomienda encarecidamente el uso de dexametasona en pacientes hospitalizados que requieren oxígeno a través de ventilación no invasiva o invasiva. Se recomienda la terapia combinada con dexametasona más baricitinib.

Los vasopresores deben iniciarse para mantener la presión arterial media (PAM) entre 60

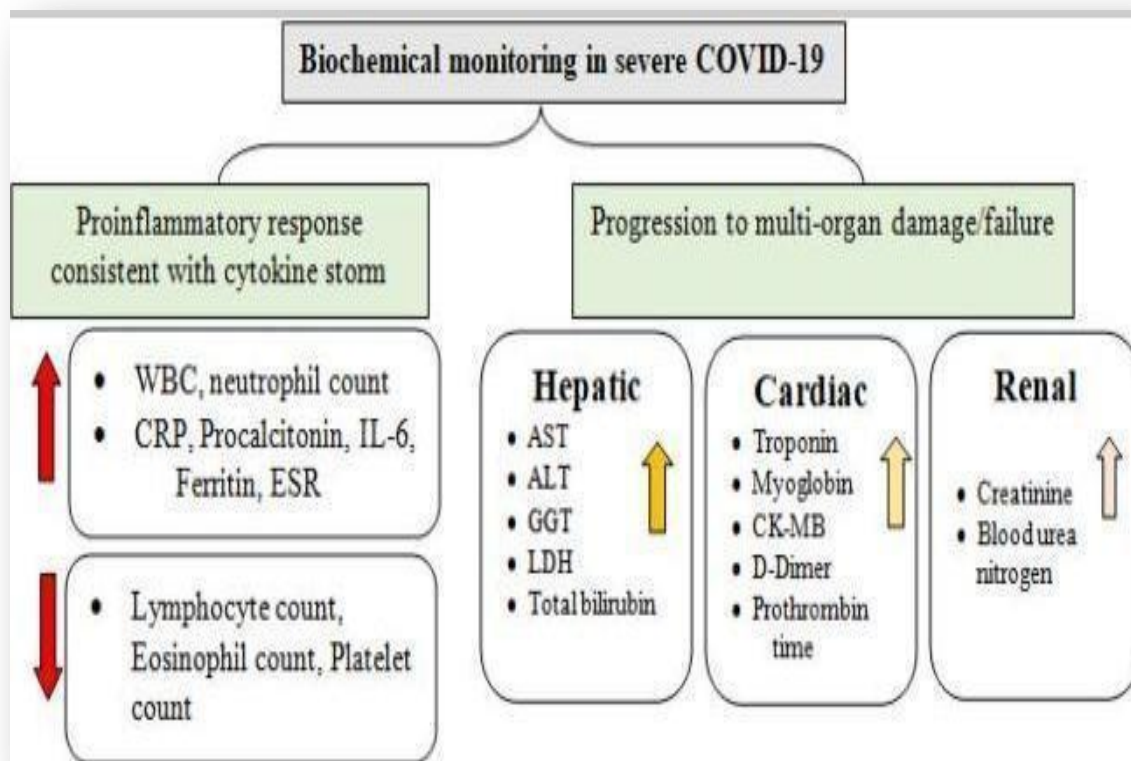
El manejo de los pacientes con SDRA con COVID-19 debe ser similar al manejo clásico del SDRA por otras causas, incluido el posicionamiento en decúbito prono según las pautas de la Campaña Sobrevivir a la Sepsis para el manejo del COVID-19 (Alhazzani W et al., 2020). ECMO debe considerarse en pacientes con insuficiencia respiratoria refractaria como se describió anteriormente.

### 2.1.6. Marcadores bioquímicos para el seguimiento de la COVID-19

Las pruebas de laboratorio de rutina para la investigación bioquímica, hematológica e inmunoquímica son fundamentales para determinar la gravedad de la enfermedad, identificar la terapia alternativa adecuada y monitorear la respuesta al tratamiento. Las anomalías asociadas con una mayor gravedad de la enfermedad se están volviendo cada vez más claras a medida que el número de pacientes con COVID-19 continúa incrementando en todo el mundo. (Figura 5).

**Figura 5**

Marcadores hematológicos y bioquímicos de secuencia y fuerza del coronavirus-19.



Extraído de Rasool G et al., 2020

#### 2.1.6.1. Biomarcadores inflamatorios clínicos

El coronavirus-19 grave, que implica un cuadro inmunoquímico similar a una "tormenta de citoquinas", se ha relacionado con varios biomarcadores inflamatorios. En resumen, se ha demostrado que las citocinas proinflamatorias, en particular la interleucina (IL)-6 y el TNF- $\alpha$ , están fuertemente relacionadas con la muerte en pacientes con enfermedad grave. (Qin C et al., 2020). Al mismo tiempo las citoquinas proinflamatorias parecen representar más que solo biomarcadores en el curso y la muerte de COVID-19. A pesar de que las pruebas de citoquinas no son rutinarias en los laboratorios clínicos, los marcadores bioquímicos de inflamación, como la proteína C reactiva y la Velocidad Sedimentación Globular, se han relacionado con la COVID-19 aguda y se pueden usar para estimar enfermedades inflamatorias (Henry BM et al., 2020).

En casos graves de COVID-19, se han encontrado niveles elevados de procalcitonina, lo que indica el desarrollo de una suprainfección bacteriana en personas gravemente enfermas (Henry BM et al., 2020).

Los estudios hematológicos implican que una proporción elevada de plaquetas a linfocitos (PLR) y una proporción de neutrófilos a linfocitos (NLR), así como la linfopenia, tienen importancia pronóstica al sumarse a los biomarcadores inflamatorios. En pacientes con COVID-19, un aumento en el límite de coagulación del dímero D se ha relacionado con el deterioro de la enfermedad y un alto riesgo de que surja una amplia gama de acciones de trombosis, incluida la microtrombosis pulmonar in situ, la trombosis de venas profundas, la coagulación intravascular diseminada y la coagulación manifiesta una embolia pulmonar (Henry BM et al., 2020).

En general, la hipótesis de que los casos graves de COVID-19 se caracterizan por inmensas respuestas proinflamatorias o tormentas de citocinas, que pueden provocar fallo multiorgánico (MOF) en casos graves. Como resultado, se utilizan pruebas de laboratorio de rutina para analizar el perfil inflamatorio de los pacientes con COVID-19, junto con la detección temprana



de insuficiencia cardíaca, renal y hepática. A través de la identificación y cuantificación de varios biomarcadores, los resultados de las pruebas de laboratorio pueden ayudar en el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de los pacientes.

- Biomarcadores hepáticos

Investigaciones recientes han descubierto que las personas con Covid-19 grave tienen un funcionamiento hepático anormal. Muchas investigaciones hospitalarias a gran escala han encontrado enzimas hepáticas elevadas, como el aspartato aminotransferasa (AST), la alanina aminotransferasa (ALT) y la gamma glutamil transferasa (GGT) (Chen T et al., 2020). Los siguientes mecanismos son algunos de los posibles resultados clínicos de la disfunción hepática por COVID-19:

- a. Infección resultante de la respuesta inflamatoria grave que conduce al daño mediado por el sistema inmunitario.
- b. Replicación activa de virus en las células epiteliales biliares que expresan ACE2 que produce citotoxicidad.
- c. La anoxia causó hepatitis hipóxica
- d. Daño hepático inducido por fármacos. (Bansal M, 2020)

Aunque se desconoce el papel de la situación hepática básica y el método médico después del trastorno metabólico asociado a la COVID-19, se deben solicitar regularmente análisis de sangre que miden diferentes enzimas, proteínas y otras sustancias producidas por el hígado para evaluar la lesión hepática relativa en la COVID-19 pacientes en contexto clínico, particularmente para personas que reciben tratamiento antiviral.

#### 2.1.6.2. Biomarcadores significativos para la predicción de la gravedad de la enfermedad

Numerosos estudios compararon los marcadores bioquímicos, hematológicos, de coagulación e inflamatorios en enfermedades críticas, graves y leves, y publicaron hallazgos comparables. Los parámetros bioquímicos como ALT, LDH, ferritina y PCR aumentaron significativamente en los casos graves en comparación con los casos leves (Chen G et al., 2019). Con la progresión de la enfermedad de leve a crítica o grave, se observó una reducción en la albúmina, la prealbúmina y los linfocitos, mientras que se observó la tendencia opuesta en el recuento de LHD, PCR, neutrófilos y glóbulos blancos (Qian GQ et al., 2020).

Además de estos, las citoquinas inflamatorias que incluyen IL-10, TNF- $\alpha$  e IL-2R, el producto de degradación del fibrinógeno (FDP), el dímero D, el tiempo de protrombina (PT) y la proporción de neutrófilos a linfocitos (NLR) se han informado aumentos significativos (Liao D., 2020). La edad del paciente también es un factor importante en la predicción de la gravedad de la enfermedad y el rango de edad de 50 a 51,4 años, 63,9 a 64 años y 66 años se informó como la mediana de edad en pacientes con Covid-19 (Qian GQ et al., 2020).

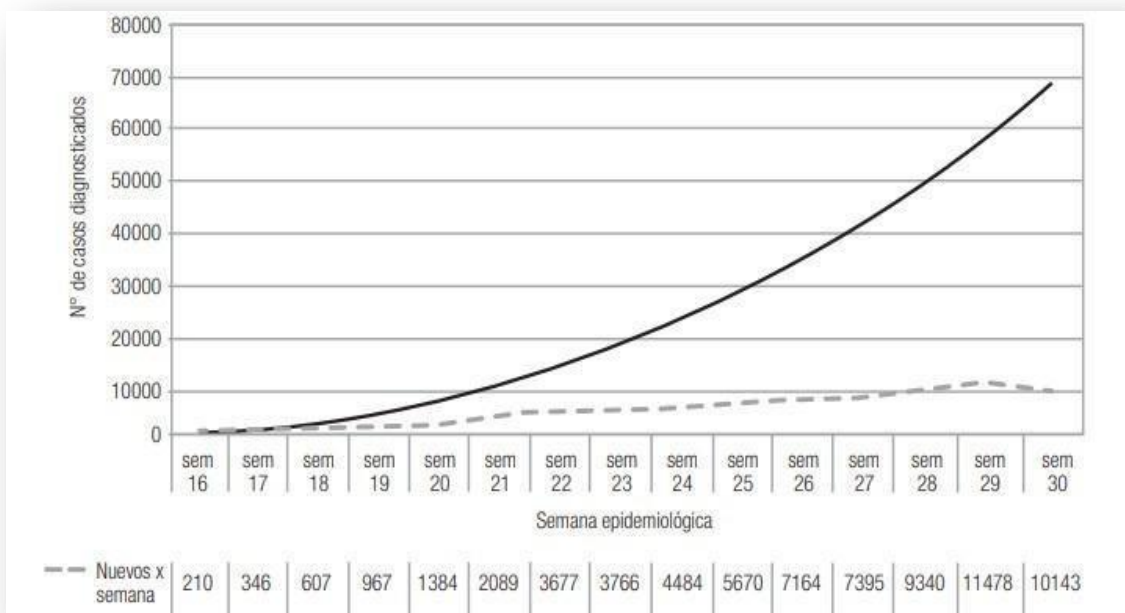
Varios estudios analizaron la asociación de la gravedad de la enfermedad, el resultado y la carga viral sérica (Chen X et al., 2020). Los niveles elevados de IL-6 (hasta 100 pg/mL) y una mayor mortalidad se correlacionaron con la carga viral sérica en pacientes críticos. Se reportaron pacientes críticamente enfermos que requieren ingreso en la UCI con reducción progresiva en el recuento de linfocitos con linfopenia recurrente, recuento disminuido de plaquetas, recuento reducido de eosinófilos, enzimas hepáticas aumentadas, procalcitonina aumentada, PCR elevada, IL-6 e IL-10 elevadas, disminución renal y bilirrubina sérica total alta (Chen X et al., 2020).

## 2.2. Datos epidemiológicos de COVID-19 en el Estado Plurinacional de Bolivia.

La COVID-19, pandemia que comenzó en una ciudad de China en noviembre de 2019, llegó a Bolivia el 10 de marzo de 2020, con los primeros dos casos diagnosticados. Al 31 de julio, han transcurrido 144 días de epidemia, 114 de cuarentena y 61 de cuarentena dinámica. Debido a que la epidemia ha adquirido un comportamiento departamental diferenciado, (De La Gálvez A, 2020) son diversas las experiencias e intervenciones sanitarias aplicadas, y también los resultados, que han sido medidos mediante indicadores como la tasa de incidencia, la tasa de letalidad, el porcentaje de pacientes recuperados y la diferencia entre descartados y confirmados. Al inicio de la epidemia, el Ministerio de Salud se esforzó por conducir la gestión del problema con medidas globales, socioeconómicas y sanitarias, de aplicación general, pero las falencias resultantes de un sistema de salud precario y una economía debilitada junto con la irrupción de nuevos casos forzaron a las autoridades departamentales y municipales a adoptar medidas acordes a la magnitud y gravedad que la epidemia iba adquiriendo. Centros de aislamiento para contactos, rastillajes con apoyo de la policía y de las Fuerzas Armadas (FF. AA.), encapsulamientos, nominación de hospitales COVID-19, dotación de unidades de terapia intensiva (camas y respiradores), miles de médicos y enfermeras contratados, elementos de bioseguridad, telemedicina, plataformas digitales, donación de plasma hiperinmune, grupos de médicos voluntarios trabajando por su cuenta, promoción y venta de medicamentos y productos diversos (Ivermectina, dióxido de cloro, vitaminas, antiinflamatorios) están entre las acciones oficiales y las adoptadas por la ciudadanía. Hasta el sábado 25 de julio, el número de casos acumulados era de 68281, 2538 el de fallecidos y 20951 el de recuperados (Ministerio de Salud, 2020). La más reciente proyección del Ministerio de Salud (modelo SIR) da cuenta de 128.800 casos confirmados en el pico máximo de la enfermedad (Grafico 1), 11.866 decesos (con los extrahospitalarios) y 791.060 recuperados (incluye a los que no toman contacto con el sistema de salud) (Ministerio de Salud, 2020).

**Gráfico 1.**

Casos diagnosticados de covid-19 por semana epidemiológica nuevos y acumulados. Bolivia, 12 de abril al 25 de julio 2020.



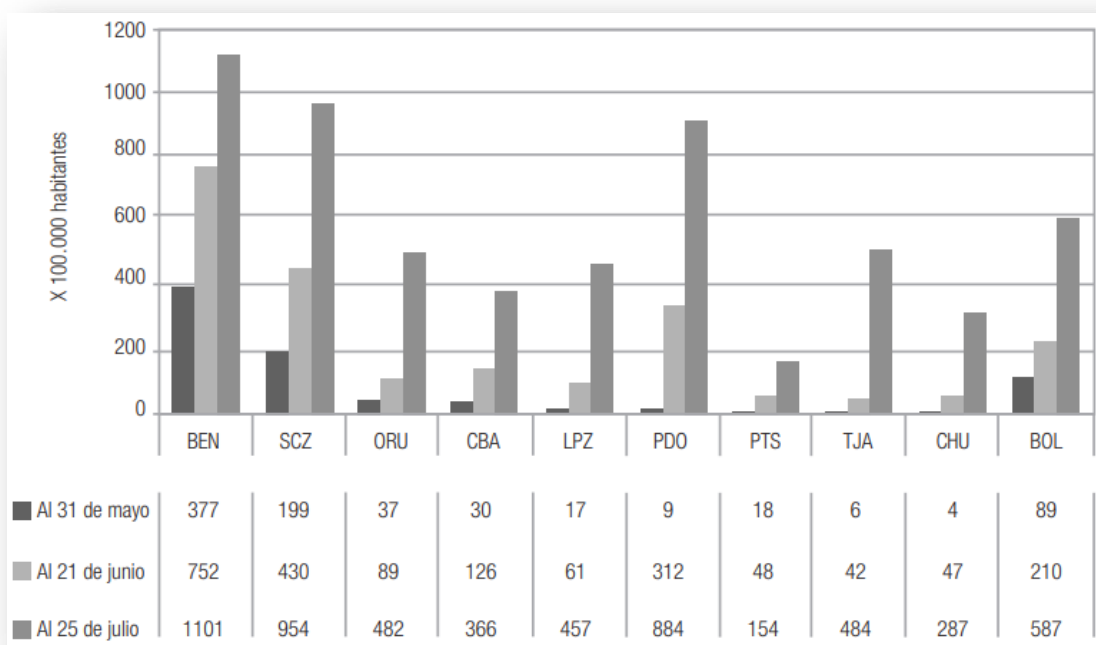
Extraído y elaborado con los reportes diarios del SNIS-VE/MS.

En cinco meses la epidemia ha adquirido sus propias características en cada departamento, incluso en determinados municipios, aunque mantiene, en todos los contextos, un incremento constante, pero con diferentes grados de aceleración. Por esto último, hay diferencias departamentales en las tasas acumuladas de incidencia (Gráfico 2). Los departamentos más afectados son: Beni, Santa Cruz y Pando, seguidos a mucha distancia por Tarija, Oruro y La Paz. Los menos afectados son Potosí, Chuquisaca y Cochabamba, en ese orden. Tres departamentos están bastante por encima de la cifra promedio nacional, y el resto están por debajo, también a cierta distancia. Pero así como las tasas acumuladas de incidencia varían según el departamento, son también diferentes si se analizan por grupos de edad, y sirven para mostrar y alertar que los jóvenes y los adultos jóvenes (20 a 39 años) tienen un riesgo de infectarse bastante parecido al de personas de edades mayores. Al 6 de junio, cuando el número acumulado de casos era de 13.358, las tasas de incidencia por 100.000 habitantes de

ambos sexos, de cada grupo de edad, eran las siguientes: 165 para la población de 20 a 39 años, 185 para la de 40 a 49 años, 188 para la de 50 a 59 años y 191 para los habitantes de 60 o más edad (De La Gálvez A, 2020).

**Gráfico 2.**

Tasas acumuladas de incidencia, según departamento y períodos



Extraído y elaborado con los reportes diarios del SNIS-VE/MS.

La epidemia COVID-19 en Bolivia tiene más rostro masculino que femenino, tanto en la incidencia como en la letalidad. La razón de masculinidad aplicada a la tasa de letalidad permite apreciar que por cada mujer fallecida se produjeron 2,12 defunciones de varones. Con menor impacto, los casos diagnosticados de COVID-19 muestran una cierta predisposición a enfermarse de los varones, ya que por cada mujer con diagnóstico de COVID-19 hubo 1,27 varones afectados por la enfermedad. En la actual situación de emergencia sanitaria es comprensible la desesperación de ciudadanos y profesionales de la medicina por salvar la vida de pacientes infectados con el COVID-19 (De La Gálvez A, 2020).

### 2.3. Plasma convaleciente de anti-SARS-CoV-2

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) causada por el nuevo coronavirus se ha convertido en una emergencia de salud pública de importancia internacional. Entre las diversas propuestas de tratamiento para la infección por COVID-19, la inmunoterapia pasiva con plasma de pacientes en recuperación plasma convaleciente (PC), podría ser una opción prometedora en el tratamiento de infecciones por SARS-CoV-2. El plasma inmune (es decir, "convaleciente") se refiere al plasma que se recolecta de individuos, luego de la resolución de la infección y el desarrollo de anticuerpos. La administración pasiva de anticuerpos a través de la transfusión de plasma convaleciente puede ofrecer la única estrategia a corto plazo para conferir inmunidad inmediata a individuos susceptibles. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se permite el uso de la plasmaterapia ante «enfermedades graves para las que no existen tratamientos farmacológicos eficaces». Se están realizando varios ensayos clínicos para probar la eficacia del plasma hiperinmune en varias etapas del SARS-CoV2. La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), la autoridad reguladora de los EE. UU., ha aprobado el uso de PC para uso compasivo en el tratamiento de pacientes con una infección crítica por COVID-19. A continuación se detallan las indicaciones generales para la elaboración de protocolos clínicos para el manejo integral del plasma de convalecientes Covid-19 para los que aún es necesaria la validación y aprobación de los Comités de Ética, Autoridad reguladora, ha aprobado el uso de PC para uso compasivo en el tratamiento de pacientes con una infección crítica por COVID-19 (Annamaria P et al., 2020). A continuación se detallan las indicaciones generales para la elaboración de protocolos clínicos para el manejo integral del plasma de convalecientes COVID-19 para los que aún es necesaria la validación y aprobación de los Comités de Ética, autoridad reguladora, ha aprobado el uso de PC para uso compasivo en el tratamiento de pacientes con una infección crítica por COVID-19. A continuación se detallan las indicaciones generales para la elaboración de protocolos clínicos para el manejo integral del plasma de convalecientes COVID-19 para los que aún es necesaria la validación y aprobación de los Comités de Ética (Annamaria P et al., 2020).

### 2.3.1. Mecanismo de acción del plasma convaleciente

Durante la aféresis de plasma de donantes curados por SARS-Cov-2, además de los anticuerpos neutralizantes (NAbs), se recolectan otras proteínas como citocinas antiinflamatorias, factores de coagulación, anticuerpos, defensinas, pentraxinas y otras proteínas no definidas (Garraud O et al., 2016). Por lo tanto, la transfusión de PC tiene una acción inmunomoduladora mejorando la respuesta inflamatoria severa desencadenada por la infección (Lünemann JD et al., 2018). En Sars-CoV-2 una activación excesiva del sistema inmunológico con el desarrollo de una hiperinflamación sistémica o "tormenta de citoquinas" ligada a la liberación de IL -1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-17, IL-8, TNF y CCL-2; este marco determina el desarrollo de un Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) con daño aumentado en la capacidad ventilatoria pulmonar que resulta en fibrosis severa (McGonagle D et al., 2020).

### 2.3.2. Características de los anticuerpos anti SARS-COV-2

En pacientes con la enfermedad de COVID-19 es posible observar una respuesta inicial de anticuerpos "temprana" y una respuesta tardía de anticuerpos "tardía" (Wang SF et al., 2014). Los anticuerpos "tempranos" son principalmente contra la proteína Spike (Ab-S) y mejoran la apoptosis inducida por el virus; los anticuerpos "tardíos" son principalmente contra la nucleocápside (Ab-N) y tienen una acción neutralizante. Es de considerable interés que la conversión sérica en pacientes con COVID-19<sup>+</sup> ocurre 12 días después de la infección, pero no va seguida de una disminución rápida de la carga viral (Woelfel R et al., 2019). Tal evidencia es consistente con el hallazgo de una respuesta de anticuerpos endógenos inicial no óptima. Por lo tanto, en general, estos resultados sugieren que la ausencia de efectos adversos graves informados asociados con la infusión de plasma hiperinmune puede estar relacionada, al menos en parte, con la diferente calidad de los anticuerpos en pacientes convalecientes en diferentes etapas de la enfermedad. Por esta razón, tanto una evaluación adecuada de la respuesta de anticuerpos en pacientes convalecientes como un título adecuado de anticuerpos neutralizantes contra el SARS-CoV-2 presentes en el plasma recolectado son esenciales.



El pico de anticuerpos IgG anti-Sars-CoV-2 y neutralizantes es detectable hasta aproximadamente 4 meses, luego de lo cual hay una disminución de hasta 25-6% de anticuerpos IgG y 16-1% de anticuerpos neutralizantes en 36 meses (Cao WC et al., 2007). El título promedio de anticuerpos neutralizantes 1/60 (1/12 a 1/512) es casi similar al día + 35 y + 180 desde el inicio de los síntomas de infección (Hung IF et al., 2010).

### 2.3.3. Requisitos para donantes candidatos de plasma hiperinmune Anti- COVID-19

Los candidatos para la donación de plasma hiperinmune son personas con infección documentada por SARS-CoV-2 que voluntariamente y de manera informada se adhieren a la donación de plasma por aféresis dedicada a la terapia de infecciones complicadas por SARS-CoV-2. Además, deben haberse recuperado recientemente de COVID-19 y haber estado previamente hospitalizados. Esto también incluye a personas asintomáticas en cuarentena fiduciaria en el hogar y bajo supervisión activa luego de una prueba positiva, siempre que cumplan con los siguientes criterios de elegibilidad:

- Edad entre 18 y 65 años peso no < 50 Kg (Duan K et al., 2020).
- Al menos 14 días después de la recuperación clínica (resolución de los síntomas) y documentación negativa de dos pruebas de ácido nucleico (NAT) en hisopado nasofaríngeo.
- Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) plasma/suero realizado con 24 h de diferencia inmediatamente antes del alta del paciente (si está hospitalizado)
- Posible documentación de negatividad de una prueba NAT en hisopo nasofaríngeo y plasma/suero RT-PCR 14 días después de la recuperación (si está en cuarentena fiduciaria) (solicitud no común a todos los protocolos examinados)
- Negatividad a la prueba de Covid-19 repetida en el momento de la donación y después de 48 h.

- Título sérico apropiado de anticuerpos específicos ( $> 160$  por inmunoensayo enzimático (EIA) o valor equivalente por otro método, basado en otros estudios de casos publicados (Shchukina VN et al., 2011)
- Ausencia de anticuerpos contra el antígeno leucocitario humano (HLA).

Se recomienda verificar la ausencia de Sars-Cov2 Rna en el plasma recolectado por RT-PCR (Lan L et al., 2020). Se prevé la recolección de un componente sanguíneo con algunas excepciones a los estándares definidos por los criterios de selección del Decreto Ministerial (MD) 2.11.2015 (Gazzetta IT, 2015). Estas excepciones pueden referirse a la edad del donante, un intervalo de recuperación clínica corto (menos del doble del período de incubación, como recomienda la Guía para la preparación, uso y aseguramiento de la calidad de los componentes sanguíneos publicada por el Consejo de Europa - EDQM) (Dirección Europea, 2017) y el uso clínico de donantes no testados previamente y por tanto sin un historial previo de muestreo que matice su perfil de seguridad. Por otra parte, deberán respetarse los demás criterios de selección del donante a que se refiere el mencionado MD 2.11.2015, en especial la exclusión de personas en tratamiento transfusional y/o con embarazos previos. Además de estos pacientes convalecientes, se deben considerar los donantes de sangre regulares si el título de anticuerpos específicos en su suero es  $>160$  por EIA (o valor equivalente por otro método), estas personas entran en la categoría de donantes que se pueden usar para la producción de plasma hiperinmune porque:

- Ya cumplen con los requisitos de los donantes de sangre habituales.
- Haya transcurrido un tiempo igual o superior al doble del período de incubación (es decir, al menos 28 días) desde la recuperación clínica de la enfermedad, tal como recomienda la -Guía para la preparación, uso y garantía de calidad de los componentes sanguíneos publicada por el Consejo de Europa - EDQM (Dirección Europea, 2017).

#### 2.3.4 Requisitos que debe cumplir el plasma convaleciente

La aféresis es un procedimiento recomendado para la obtención de plasma. Este procedimiento se basa en la centrifugación continua de sangre entera con separación y recolección de plasma. La eficacia de esta técnica es obtener alrededor de 400 a 800 ml de plasma de una sola donación aféretica.

Las unidades de plasma recogidas deben ser sometidas a pruebas de calificación biológica previstas por el DM 2/11/2015 y por tanto deberán ser negativas para los siguientes marcadores virales: - Serología Virus de Hepatitis B (VHB)- Virus de inmunodeficiencia Humana (VIH) – Virus de Hepatitis C (VHC) y molecular, Serología Sífilis (Gazzetta IT, 2015) .

Como se trata de plasma convaleciente de donantes no periódicos, también se deben realizar pruebas de Virus de Hepatitis A (HAV) y Parvovirus B19-DNA (<105 copias/ml).

- El contenido de inmunoglobulinas (IgG, IgM, IgA).
- El título de anticuerpos específicos (por EIA debe ser >160 o equivalente por otro método).

La eficacia de esta terapia se ha asociado con la concentración de Ac neutralizantes en el plasma de los donantes (Bloch Evan M et al., 2020). El tratamiento con solvente/detergente (S/D) para la inactivación del plasma viral es un tema de discusión (Chen L et al., 2020) de los datos de la literatura, ya que el tratamiento no es efectivo para virus encapsulados como el VHA y el Parvovirus B19 y, por lo tanto, el procedimiento no es obligatorio.

#### 2.3.5. Recomendaciones para administración del plasma convaleciente.

El plasma convaleciente, se ha utilizado con éxito en epidemias de coronavirus anteriores: Sars-1 en 2003 y MERS en 2012 (Zhang JS et al., 2005).

En esta epidemia de Covid-19 hay varios informes en los que esta terapia se ha utilizado con éxito (Shen C et al., 2020). Los resultados sugieren que la administración de plasma a convalecientes es segura, reduce la carga viral y mejora el curso clínico (Chen L et al., 2020). Son necesarios ensayos clínicos controlados para definir los protocolos de tratamiento más adecuados en las distintas etapas de la infección por Covid-19, para probar la seguridad y eficacia de esta inmunoterapia pasiva. Según los informes chinos, el uso de inmunoglobulinas intravenosas en dosis altas (Ivig-HD) también parece prometedor; sin embargo, los datos obtenidos son pocos y por lo tanto confusos.

La eficacia y seguridad de la inmunoterapia con plasma de convalecientes se prueba principalmente en Asia con 5 tipos de ensayos clínicos:

- Uso de plasma anti-Sars-Cov-2 para uso profiláctico posterior a la exposición (**profilaxis posterior a la exposición**)
- Uso de plasma anti-Sars-Cov-2 en pacientes con enfermedad leve (**Enfermedad leve**)
- Uso de plasma anti-Sars-Cov-2 en pacientes con enfermedad moderada (**Pacientes con enfermedad moderada**)
- Uso de plasma anti-Sars-Cov-2 como terapia de rescate (**Terapia de rescate**)
- Uso de plasma anti-Sars-Cov-2 en pacientes pediátricos de alto riesgo (Pacientes pediátricos de alto riesgo) (Bloch Evan M et al., 2020)

El 24 de marzo de 2020, la Administración Federal de Drogas (FDA) de los Estados Unidos (EE. UU.), publicó pautas para el uso del plasma de convalecientes-Covid-19 (Proceso de aprobación y desarrollo de la administración de alimentos y medicamentos de EE. UU, 2020) y describió tres vías para el acceso terapéutico a la PC:

1. Uso compasivo
2. Ensayos clínicos
3. Protocolos de terapia

No se permite el uso con fines profilácticos.

Los criterios de elegibilidad son los siguientes:

- Infección por COVID-19 confirmada con NAT en hisopo nasofaríngeo y plasma/suero por RT-PCR.
- Enfermedad de COVID-19, grave o potencialmente mortal:

La enfermedad grave se manifiesta con uno o más de los siguientes síntomas:

- Disnea.
- Frecuencia respiratoria  $\geq 30/\text{min}$ .
- $\text{SpO}_2 \leq 93\%$ ,
- Relación de presión parcial de oxígeno arterial a fracción de oxígeno inspirado  $< 300$ ,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300 \text{ mm Hg}$  en oxígeno,
- Infiltrados pulmonares  $> 50\%$  dentro de las 24 a 48 horas posteriores a la infección

1. La enfermedad potencialmente mortal se define por uno o más de los siguientes síntomas:

- Insuficiencia respiratoria.
- Shock séptico.
- Fallo multiorgánico (MOF).
- Consentimiento informado del paciente o tutor legal.
- PCR positivo con seronegatividad (OMS. 2014)

#### 2.3.6. Volumen recomendado de administración de plasma convaleciente

El volumen y la posología de administración de plasma convaleciente son variables y anecdóticos porque se basan en la experiencia clínica adquirida en epidemias anteriores y la comparación con ensayos clínicos chinos en pacientes afectados por Sars-Cov-2 (Cheng Y et al., 2005). Según los estudios de Sars-Cov-1, se utilizó plasma convaleciente terapéutico en una dosis de 5 ml/kg con un título de neutralización de Ab de 1: 160.

También se debe considerar que 3,125/mL kg de plasma tienen un título de anticuerpos >1,64, por lo que 5 ml/kg de plasma corresponde a un título de hiperinmunes globulinas 1:160. Si consideramos un paciente típico de unos 80 Kg el volumen de plasma a infundir será de 250 ml ( $3,125 \text{ ml/kg} \times 80 \text{ Kg} = 250 \text{ ml} > 1,64$  (Shen C et al., 2020).

El momento y la dosis terapéutica a utilizar según las distintas experiencias clínicas es el siguiente: 250-300 ml de plasma hiperinmune administrado a cada uno de los pacientes ingresados un máximo de 3 veces en 5 días (Shen C et al., 2020). El volumen máximo administrado no debe exceder los 600 ml ya que el uso de mayores volúmenes de plasma estaría contraindicado debido al riesgo de sobrecarga (Clinical trials, 2020).

Se recomienda la administración oportuna, es óptima en los primeros 7 días, buena eficacia dentro de los 14 días, ciertamente no está indicada más allá de las tres semanas después del inicio de la enfermedad. Es importante realizar la terapia durante la fase de replicación viral (Shen C et al., 2020).

### 3. ANTECEDENTES

La pandemia de COVID-19, evidencio las problemáticas en la Salud Pública en diferentes países en desarrollo, por tanto, desencadeno un análisis profundo en los gobiernos que evalúan las falencias en los equipos de salud.

Los biomarcadores clínicos de inflamación son útiles para el diagnóstico de diversas patologías, se convirtieron en la piedra angular del diagnóstico, seguimiento y pronóstico de la COVID-19. Los biomarcadores de inflamación continúan siendo pruebas clínicas que coadyuvan al diagnóstico de enfermedades no transmisibles.

Es así que Fan BE et al., 2020 evidenciaron que varios biomarcadores de laboratorio se incrementaron significativamente en pacientes positivos para COVID-19 en comparación con otros. Los pacientes con COVID-19 diagnosticados por RT-PCR tienen un recuento significativamente más alto de neutrófilos (NEU), proteína C reactiva (CRP), aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa (AST, ALT), lactato deshidrogenasa y niveles de urea en suero. Los niveles de albúmina sérica y el recuento de glóbulos blancos (WBC) disminuyen en pacientes positivos para COVID-19 en comparación con otros.

Por otro lado, Ibrahim Y et al., 2021. Asociaron los marcadores inflamatorios clave y una amplia gama de características clínicas y variables de laboratorio, así como el resultado del paciente, en una gran cohorte de pacientes con COVID-19. Sus resultados mostraron que los niveles elevados de PCR, dímero D, ferritina sérica y Lactato deshidrogenasa (LDH) tenían el nivel más alto de significación ( $P < 0,0001$ ) con un curso clínico más grave que incluía pacientes con formas graves y críticas, así como ingreso en la unidad de UCI. De manera similar, el recuento elevado de neutrófilos, además de PCR, dímero D, ferritina sérica y LDH se asoció fuertemente con un mal resultado que se presentó como muerte en comparación con los pacientes que estaban vivos. Este hallazgo va con informes recientes que mostraron que los niveles altos de PCR, PCT

dímero D, LDH y ferritina se asocian con un curso clínico más grave y pueden predecir un mal pronóstico.

Desde la aparición de la infección por SARS-CoV-2 a finales de 2019, no había opciones de tratamiento comprobadas disponibles para COVID-19. Sin embargo, desde el 2020, los investigadores trabajaron increíblemente para desarrollar terapias para combatir este problema que amenazaba la vida. El uso de plasma convaleciente de COVID-19 ha sido aprobado para uso de emergencia fuera de etiqueta y en ensayos de fase III por muchos organismos nacionales e internacionales. Es así que Mingxiang Ye et al., 2020. Indican que la terapia de plasma convaleciente es efectiva y específica para Covid-19. Esta intervención es significativa para eliminar el SARS-CoV-2 y se cree que es una terapia de vanguardia prometedora durante la crisis pandémica de COVID-19.

Sin embargo, Xingsheng Hu et al., 2020. Evidenciaron la posible eficacia y seguridad de la terapia de (Plasma Convaleciente) PC en COVID-19, según lo evaluado por la mejora de las manifestaciones clínicas, la función respiratoria, la eliminación viral, otros parámetros de laboratorio y el seguimiento a largo plazo. Sin embargo, demostraron que la terapia de PC no logró salvar la vida de un paciente terminal. El número limitado de pacientes y los pacientes no controlados impiden sacar conclusiones definitivas sobre la terapia de PC para COVID-19; por lo tanto, se necesitan ensayos clínicos para determinar los títulos de anticuerpos y el momento óptimo de transfusión.



#### 4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La pandemia de COVID-19 ha empujado al mundo hacia desafíos sociales, económicos y médicos. La investigación científica en medicina es el único medio para superar enfermedades nuevas y complejas como la COVID-19. Para resumir la persecución de dicha pandemia, en la gestión 2020, muchos antivirales disponibles y medicamentos reutilizados no lograban mostrar evidencia clínica exitosa en la recuperación del paciente, varias vacunas candidatas estaban en la espera de pruebas y algunas estaban disponibles, pero para ese entonces aún existía dudas sobre su administración y su eficacia. Sin embargo, en todas estas incertidumbres colectivas, la terapia de plasma convaleciente mostro un rayo de esperanza para los pacientes críticos, tras dichas repercusiones sobre el tratamiento de una enfermedad nueva como era la COVID-19, el equipo de salud se vio obligado a ver alternativas que puedan disminuir la tasa de letalidad de la COVID-19, por tanto se plateo el uso del plasma convaleciente a pesar que no se realizaron estudios científicos con respecto a la eficiencia de la terapia con plasma y esto generó confusión debido a la falta de estudios aleatorizados y controlados óptimos.

En la actualidad, se realizó campañas de vacunación que mitigaron la gravedad de la COVID-19 como también, la sintomatología que ahora se evidencia levemente, pero en el Estado Plurinacional de Bolivia se restringió el uso de plasma convaleciente, es por ello que con este estudio se pretende evidenciar las diferencias que existió en los biomarcadores de inflamación, comparando los tratamientos, es decir el tratamiento convencional con el plasma convaleciente.

## 5. JUSTIFICACION

El COVID- 19 es causante del síndrome respiratorio agudo severo, Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) (Bohn MK et al., 2020). En septiembre de 2020, se notificó más de 30 millones de casos de COVID-19 confirmados y más de 900 000 muertes en todo el mundo. El 30 de enero de 2020, la OMS lo declaró como el sexto desastre de salud comunitaria de interés internacional, y el 11 de marzo de 2020 la OMS anunció el COVID-19 como una enfermedad virulenta. (Abid K et al., 2020).

En la gestión 2020, los hospitales públicos y privados colapsaron por el contagio masivo de COVID - 19, al mismo tiempo el equipo de salud se vio afectado por la falta equipo personal de protección (bioseguridad), causando fallecimientos en la población general, dicho escenario obligo a las empresas farmacéuticas y al equipo de salud a plantear tratamientos alternativos que disminuyan el estado de gravedad de los pacientes y al mismo tiempo disminuya los fallecimientos, se planteó un panel de tratamiento que englobaba AINES, Corticoides y hasta antiparasitarios, la demanda de oxígeno se incrementó tanto, que en muchos casos hubo una deficiencia en los hospitales, al ver en peligro a la población, los especialistas y expertos sugieren el uso del plasma convaleciente, que conjunto al Hemocentro de la ciudad de La Paz y el equipo de salud deciden utilizar dicho plasma con la finalidad de combatir las muertes que se evidenciaban, se decide administrar el plasma convaleciente dependiendo de la gravedad y la enfermedad de base de cada paciente.

Existe una variabilidad en los resultados reportados en los estudios clínicos y en la práctica clínica con respecto al uso del plasma convaleciente. Algunos estudios han mostrado beneficios en la reducción de la mortalidad y la mejoría clínica, mientras que otros no han encontrado diferencias significativas. Es necesario analizar y comprender esta variabilidad para obtener conclusiones más claras. De esta manera este estudio tiene como finalidad evaluar el efecto del tratamiento de plasma convaleciente mediante los biomarcadores de inflamación antes y después de la administración del mismo en comparación al panel de medicación.

## 6. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Qué efecto tiene el tratamiento con plasma convaleciente sobre los marcadores de inflamación como el AST, ALT, LDH, ¿PCR y el número de Glóbulos blancos en pacientes con COVID-19 internados en el Hospital Municipal de Cotahuma en la gestión 2020?

## 7. OBJETIVOS

### 7.1. Objetivo General

Determinar el efecto del tratamiento con plasma convaleciente sobre los niveles sanguíneos de AST, ALT, LDH, PCR y el número de Glóbulos blancos, considerados como marcadores sanguíneos de inflamación, en pacientes diagnosticados con Covid-19 en el Hospital Municipal Cotahuma en la gestión 2020.

### 7.2. Objetivos Específicos

- Determinar el efecto del tratamiento con plasma convaleciente sobre los niveles sanguíneos de AST, ALT, LDH, PCR y el número de Glóbulos blancos, relacionado al volumen administrado
- Determinar el efecto del tratamiento con plasma convaleciente sobre los niveles sanguíneos de AST, ALT, LDH, PCR y el número de Glóbulos blancos, relacionado al estado de gravedad del paciente en el momento de la administración del plasma.
- Comparar los tratamientos de plasma convaleciente y el panel de medicación, mediante los niveles sanguíneos de AST, ALT, LDH, PCR y el número de Glóbulos blancos, en pacientes con COVID-19.

## 8. DISEÑO METODOLOGICO

### 8.1. Tipo de estudio

Se trata de un estudio clínico retrospectivo, cuantitativo, experimental, de corte transversal.

Este estudio consta de dos fases:

- La primera fase consta de un estudio descriptivo para establecer características epidemiológicas de importancia en la población de estudio.
- En la segunda fase se realizó un estudio de casos y controles para establecer el grado de asociación y correlación de todas las variables establecidas, así como las diferencias significativas de corte transversal entre los diferentes grupos de estudio

### 8.2. Sitio de estudio

Este estudio se llevó a cabo con base en ensayos clínicos que se realizaron en el Hospital Municipal de Cotahuma, La Paz, Bolivia, en la gestión 2020. (primera ola de contagio).

### 8.3. Población y muestra

#### ➤ Población.

- Grupo con tratamiento con plasma convaleciente.

El grupo de estudio estuvo comprendido por 70 pacientes de ambos sexos y mayores de 21 años, que recibieron como tratamiento, plasma convaleciente. Se determinó los niveles sanguíneos de AST, ALT, LDH, PCR y el número de Glóbulos blancos, antes y después del tratamiento

- Grupo con tratamiento con el panel de medicación.

El grupo de estudio estuvo comprendido por 31 pacientes de ambos sexos y mayores de 21 años, que fueron tratados con el panel de medicación. Se determinó los niveles sanguíneos de AST, ALT, LDH, PCR y el número de Glóbulos blancos, antes y después del tratamiento.

#### ➤ Tamaño de muestra

Se utilizó un tipo de muestreo por conveniencia no probabilístico y no aleatorio, donde se seleccionó a los individuos que cumplieron los criterios de inclusión para el presente trabajo, teniendo un total de 101 participantes que firmaron el consentimiento informado.

➤ Criterios de Inclusión

- Pacientes de ambos sexos diagnosticados con Covid-19 por prueba rápida, ELISA o RT-PCR sin tratamiento con plasma convaleciente. (S/PL)
- Pacientes tratados con plasma convaleciente y a los cuales se les determino de AST, ALT, LDH, PCR y el número de Glóbulos blancos, antes y después del tratamiento con plasma convaleciente. (C/PL)
- Pacientes de ambos sexos diagnosticados con Covid-19 por prueba rápida, ELISA o RT-PCR con o sin tratamiento con el panel de medicamentos. (S/TX)
- Pacientes tratados con plasma convaleciente y a los cuales se les determino de AST, ALT, LDH, PCR y el número de Glóbulos blancos, antes y después del tratamiento con el panel de medicamentos. (C/TX)

➤ Criterios de Exclusión

- Mujeres en gestación.
- Pacientes menores de 21 años

#### 8.4. Análisis estadístico

Para el análisis de los resultados se utilizó el programa estadístico SPSS statistics v 27 y GraphPad Prisma 9. Se empleó tablas, con la finalidad de describir la población en estudio y con el fin de examinar las diferencias entre dos muestras independientes que tengan distribución normal y homogeneidad en sus varianzas, se realizó la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov, para poder decidir la siguiente medición estadística, observando la igualdad de varianzas, se vio conveniente la aplicación el análisis de varianza (ANOVA) para muestras independientes y relacionadas. Todas las pruebas estadísticas que reportaron diferencias cuantitativas con un valor p menor a 0,05 serán consideradas estadísticamente significativas.

#### 8.5. Aspectos Bioéticos

Todos los datos fueron codificados y almacenados en una base de datos que fue utilizado de forma confidencial. La información empleada en el presente trabajo, cuenta con la autorización y aval del Director del Hospital de Cotahuma de la ciudad de La Paz. Los pacientes firmaron el consentimiento informado (Anexo 2).



## 9. RESULTADOS

### 9.2. Análisis Descriptivo de la población en estudio

El presente trabajo de investigación fue realizado con un grupo de personas diagnosticadas con COVID-19, mediante una prueba de ELISA o RT-PCR.

De los 101 pacientes, el 72,3 % (n=73) son del sexo masculino y el 27,7 % (n=28) son del sexo femenino.

Tabla 2. Distribución descriptiva de los pacientes según sexo

<b>SEXO</b>	<b>Frecuencia (n)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>	<b>Porcentaje valido (%)</b>
<b>FEMENINO</b>	28	27,7	27,7
<b>MASCULINO</b>	73	72,3	72,3
<b>TOTAL</b>	101	100,0	100,0

Con respecto a grupo etario, se realizó una estratificación con un intervalo de clase de 10, con la finalidad de observar la distribución de la edad. El grupo etario que predominó fue el de 50-59 años, con un 27,7 % (n=28, seguido del grupo etario de 60-69 años, con un 23,8 % (n=24) y el grupo de 70-79 años, evidenció una frecuencia de 18,8 % (n=19).

Tabla 3. Distribución descriptiva de los pacientes según el grupo etario

<b>GRUPO ETARIO</b>	<b>Frecuencia (n)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>	<b>Porcentaje valido (%)</b>
<b>20-29</b>	3	3,0	3,0
<b>30-39</b>	6	5,9	5,9
<b>40-49</b>	18	17,8	17,8
<b>50-59</b>	28	27,7	27,7
<b>60-69</b>	24	23,8	23,8
<b>70-79</b>	19	18,8	18,8
<b>80-89</b>	3	3,0	3,0
<b>Total</b>	101	100,0	100,0

La tabla 4, evidencia que de los 34 pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos (UCI), el 79,4 % (n=27), son hombres, sin embargo, de los 67 pacientes que fueron tratados en sala el 68,7 % (n=46), también son hombres.

Tabla 4. Distribución descriptiva de la internación de los pacientes en la UCI según el sexo

<b>SEXO</b>	<b>UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS</b>			
	<b>SI</b>		<b>NO</b>	
	<b>Frecuencia (n)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>	<b>Frecuencia (n)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>FEMENINO</b>	7	20,6	21	31,3
<b>MASCULINO</b>	27	79,4	46	68,7
<b>TOTAL</b>	34	100,0	67	100,0

En la descripción del tratamiento en función al ingreso a la UCI, podemos observar que el 55,9% (n=19), recibió un volumen 200 – 300 ml de plasma convaleciente, por otro lado, el 47,8 % (n=32) no ingreso a UCI, pero si se les administro el mismo volumen de plasma convaleciente. Con respecto al tratamiento con el panel farmacológico, el 43,3% (n=29) no ingreso a UCI y el 5,9 % (n=2) si ingreso a UCI.

Tabla 5. Distribución descriptiva de la internación de los pacientes en la UTI según el tratamiento administrado.

TRATAMIENTO	UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS			
	SI		NO	
	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
<b>Farmacológico</b>	2	5,9	29	43,3
<b>200 -300 ml de PC</b>	19	55,9	32	47,8
<b>400 ml de PC</b>	13	38,2	6	9,0
<b>TOTAL</b>	34	100,0	67	100,0

Evaluamos la veracidad de la infección por el contagio de COVID-19. De los 34 pacientes que ingresaron a UCI, el 8,8 % (n=3) se encontraron en estado crítico, al igual que el 10,4% (n=7) que no ingresaron a UCI, mientras que el 44,1% (n=15) presentaban un estado de salud grave e ingresaron a UCI y el 47,1% (n=16) se encontraban en un estado de salud moderado.

Tabla 6. Distribución descriptiva de la internación de los pacientes en la UCI según la veracidad de la infección por COVID-19

VERACIDAD	UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS			
	SI		NO	
	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
<b>LEVE</b>	0	0,0	8	11,9
<b>MODERADO</b>	16	47,1	31	46,3
<b>GRAVE</b>	15	44,1	21	31,3
<b>CRITICO</b>	3	8,8	7	10,4
<b>TOTAL</b>	34	100,0	67	100,0

La tabla 8, evidencia que, de los 101 pacientes, el 5 % (n=5) padecía diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y el 12,9 % (n=13) tenía como enfermedad de base hipertensión arterial (HTA), sin embargo el 4,0 % (n=4) presentaba como enfermedades de base DM2 e HTA.

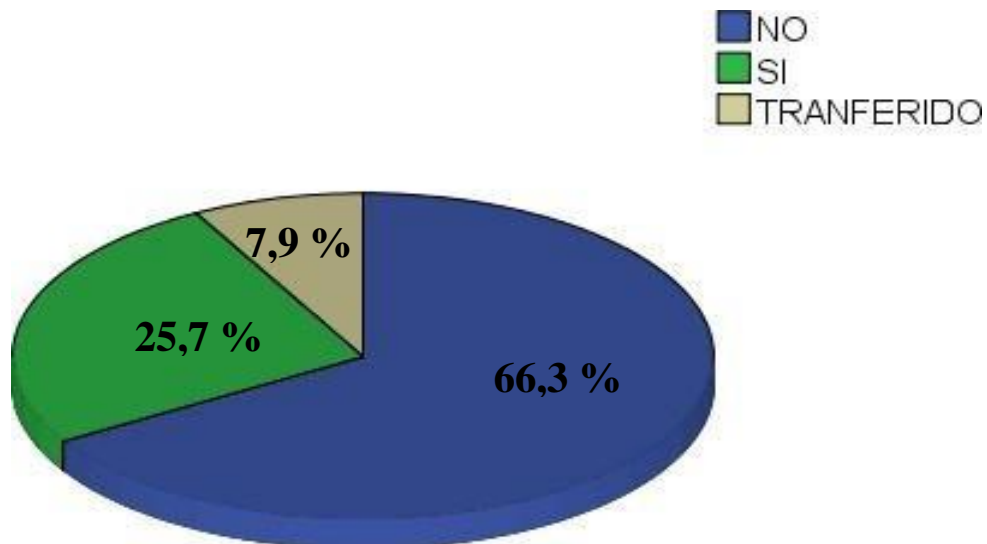
Por otro lado, el 2,05 (n=2) presentó eritrocitosis, que es una patología característica de habitantes que residen en ciudad en altura.

Tabla 7. Distribución descriptiva de la comorbilidad de los pacientes en estudio

<b>COMORBILIDAD</b>	<b>Frecuencia (n)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>	<b>Porcentaje valido (%)</b>
<b>ASMA</b>	1	1,0	1,0
<b>CARDIOPATIA</b>	1	1,0	1,0
<b>DM2</b>	5	5,0	5,0
<b>DM2/HTA</b>	4	4,0	4,0
<b>DM2/IC/ARTRITIS</b>	1	1,0	1,0
<b>EPOC/DM2</b>	1	1,0	1,0
<b>EPOC/HTA</b>	1	1,0	1,0
<b>ERITROCITOSIS</b>	2	2,0	2,0
<b>HTA</b>	13	12,9	12,9
<b>HTA/ANEMIA</b>	1	1,0	1,0
<b>HTA/OBESIDAD</b>	1	1,0	1,0
<b>INSUFICIENCIA CARDIACA</b>	1	1,0	1,0
<b>OBESIDAD/ERITROCITOSIS</b>	1	1,0	1,0
<b>NINGUNA</b>	68	67,1	67,1
<b>Total</b>	101	100,0	100,0

De acuerdo al grafico 3. Podemos observar que el 25,7 % (n=26) de la población de estudio (101 pacientes con COVID-19) falleció después del tratamiento administrado, mientras que el 66,3 % (n=67) no falleció y el 7,9 % (8) fueron transferidos a otros Hospitales de la ciudad de La Paz.

**Gráfico 3.** Descripción del porcentaje de fallecimientos y transferencias de la población total de estudio

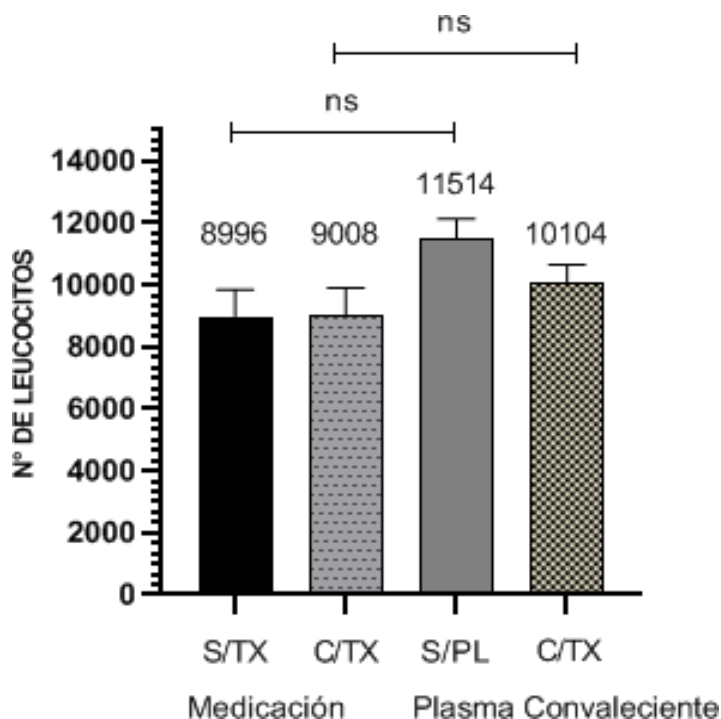


Nota. Por tanto, el número de fallecidos solo se tomó la población en estudio que fueron 101 pacientes.

## 9.2. Análisis Analítico de los Biomarcadores de inflamación

En la figura 6. Se evalúa el recuento de glóbulos blancos, donde se realizó la comparación de los grupos de estudio, evidenciamos que el grupo sin la administración del plasma convaleciente presentó un promedio de 11514/mm<sup>3</sup> de glóbulos blancos donde la disminución de los mismos no fue significativa tras la administración de plasma convaleciente, presentando un recuento de 10104 /mm<sup>3</sup> de glóbulos blancos, teniendo en cuenta que el valor de referencia es de 4000-11000/mm<sup>3</sup>.

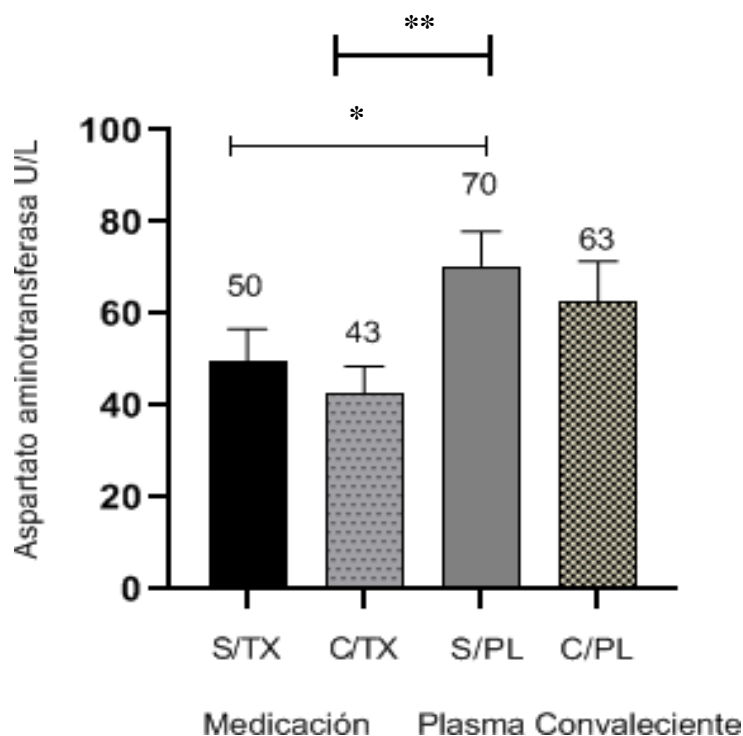
**Figura 6.** Comparación del recuento de glóbulos blancos /mm<sup>3</sup>, en los grupos de estudio antes y después del tratamiento del plasma convaleciente y el panel de medicamentos



Nota. No hubo diferencia significativa en ninguno de los grupos, sin embargo, podemos observar que el recuento de glóbulos blancos en el grupo de disminuyó en los pacientes que fueron tratados con el panel de medicamentos, en comparación al grupo al que se le administró plasma convaleciente. (ns=no significativo)

En relación con el enzima Aspartato aminotransferasa (AST), que es un marcador del posible daño hepático y cardiaco. Observamos que en el grupo de pacientes antes de la administración de tratamiento con el panel de medicamentos no hubo diferencia significativa después del tratamiento, sin embargo, si se evidencia una disminución de 50 U/L a 43 U/L, antes y después del tratamiento con el panel de medicamentos. Por otro lado, se evidencia una diferencia significativa ( $*p < 0,005$ ) entre el grupo de pacientes antes del tratamiento con el panel de medicamentos y el grupo de pacientes antes de la administración de plasma convaleciente, también se observa una diferencia significativa ( $**p < 0,01$ ) entre la comparación del grupo de pacientes después del tratamiento con el panel de medicamentos en relación al grupo de pacientes antes de la administración de plasma convaleciente. El valor de referencia utilizado fue de 10-37 U/L.

**Figura 7.** Comparación de los valores sanguíneos de AST (U/L), en los grupos de estudio con/sin tratamiento de plasma convaleciente v el panel de medicamentos

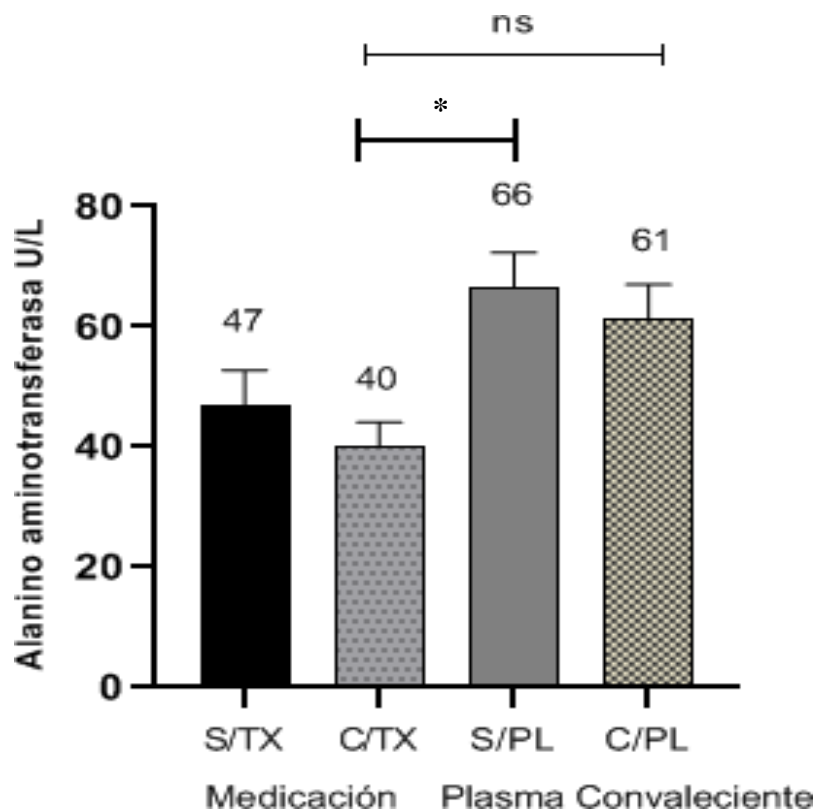


Nota. No hubo diferencia significativa en el grupo de pacientes antes y después de la administración de plasma convaleciente.



La enzima Alanino Aminotransferasa (ALT) es un biomarcador de daño hepático. En la figura 8, observamos, que el grupo de pacientes antes de la administración del panel de medicamentos, se encuentran con un valor de 47 U/L y después del tratamiento, se evidencia una ligera disminución a 40 U/L, sin embargo, al grupo de pacientes, al cual se administró plasma convaleciente, evidencia una disminución no significativa, de 66 a 61 U/L. Por tanto, observamos una diferencia significativa ( $*p < 0,005$ ) entre el grupo de pacientes después del tratamiento con el panel de medicamentos y el grupo de pacientes antes de la administración de plasma convaleciente. Teniendo en cuenta que el valor de referencia es de 10-40 U/L.

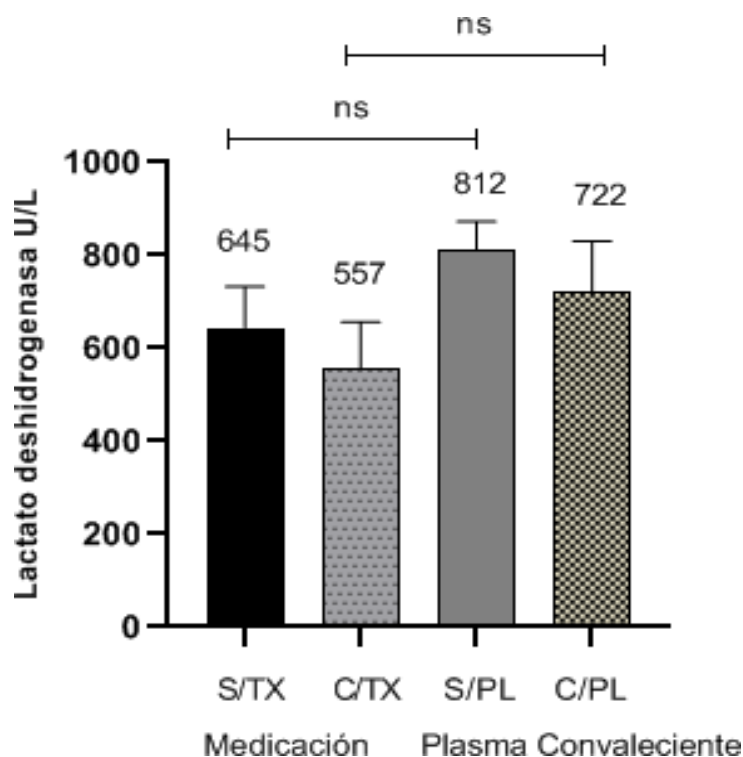
Figura 8. Comparación de los valores sanguíneos de ALT (U/L), en los grupos de estudio con/sin tratamiento de plasma convaleciente y el panel de medicamentos.



Nota. Solo el grupo de pacientes, que fueron tratados con el panel de medicamentos, el valor del promedio ingresa al valor de referencia.

En la figura 9, evaluamos la enzima Lactato Deshidrogenasa (LDH), es un biomarcador de lesión tisular, por tanto, es un marcador clave de daño pulmonar a causa de COVID-19. Podemos observar que no hubo diferencia significativa en ningún grupo de estudio sin/ con tratamiento evaluado. Sin embargo, si evidenciamos ligeras disminuciones en los grupos de estudio después de ambos tratamientos, pero ningún promedio se encuentra dentro de los niveles de referencia (200-480 U/L).

Figura 9. Comparación de los valores sanguíneos de LDH (U/L), en los grupos de estudio con/sin tratamiento de plasma convaleciente y el panel de medicamentos.

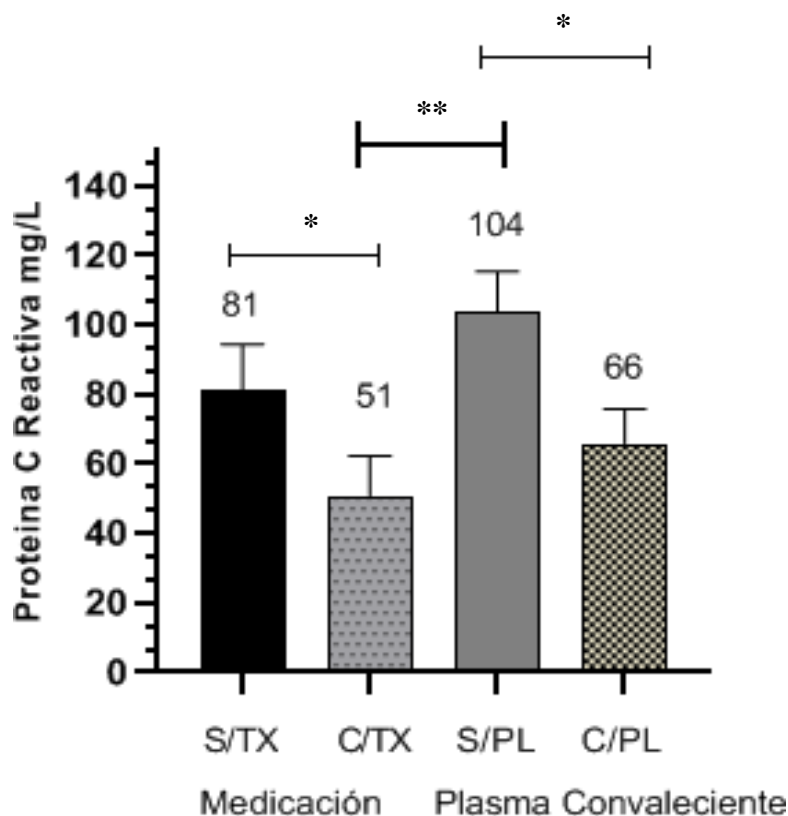


Nota. Se evidencia niveles sanguíneos de LDH disminuidos en el grupo de pacientes tratados con el panel de medicamentos en comparación a los niveles de LDH en el grupo al cual se les administro plasma convaleciente.

En la figura 10, evaluamos la Proteína C Reactiva (PCR), donde evidenciamos diferencia significativa ( $*p < 0,005$ ) en el grupo antes y después del tratamiento con el panel de medicamentos, también observamos una diferencia significativa ( $*p < 0,005$ ) en el grupo de pacientes antes y después de la administración de plasma convaleciente.

Al mismo tiempo determinamos que existe diferencia significativa ( $**p < 0,01$ ) entre los grupos de pacientes tras el tratamiento con el panel de medicamentos y el grupo de pacientes antes de la administración de plasma convaleciente, teniendo en cuenta que el valor de referencia es (0-6 mg/dl- Negativo).

Figura 10. Comparación de los valores sanguíneos de PCR (mg/dL), en los grupos de estudio con/sin tratamiento de plasma convaleciente y el panel de medicamentos.



Nota. Respecto a los promedios de los valores de PCR, ningún valor se encuentra dentro de los valores de referencia.

## 10. DISCUSION

La pandemia de COVID-19, fue un desafío para el Ministerio de Salud, para Hospitales y el equipo de salud, los equipos de protección personal eran improvisados y en muchos casos reutilizados, viendo tal escenario se planteó tratamientos que eran específicos para otras patologías pero que al parecer también eran útiles para combatir las consecuencias que traía el contagio por COVID-19.

Actualmente no existe evidencia en ensayos clínicos de un tratamiento farmacológico específico, efectivo y probado. Se pueden realizar ciertas recomendaciones con los conocimientos actuales. Además, los tratamientos con fármacos en investigación deberían ser administrados en ensayos clínicos aprobados o en situaciones de tratamiento compasivo con estricta monitorización clínica. Las terapias basadas en virus incluyen anticuerpos monoclonales y péptidos antivirales que se dirigen a la glicoproteína de la punta viral, inhibidores de enzimas virales, inhibidores de la síntesis viral de ácido nucleico e inhibidores de otras proteínas virales estructurales y accesorias (Alimuddin z et al., 2020). Las terapias basadas en el huésped incluyen agentes que potencian la respuesta al interferón o afectan las vías de señalización del huésped involucradas en la replicación viral.

Se evaluó el uso de Hidroxicloroquina, donde en estudios in vitro sugirieron que la cloroquina es un fármaco inmunomodulador, es eficaz para reducir la replicación viral en patologías de coronavirus asociado al SARS (CoV) y el MERS-CoV (Savarino A et al., 2003). Si se utiliza cloroquina, se recomienda solicitar exámenes de laboratorio para descartar el desarrollo de anemia, trombocitopenia o leucopenia, así como trastornos electrolíticos en suero y/o disfunción de la función hepática y renal. También se recomendó la electrocardiografía de rutina para descartar el desarrollo de prolongación del intervalo QT o bradicardia y en las entrevistas a los pacientes para buscar deterioro visual y/o mental. El artículo publicado el 22 de mayo del 2020 en Lancet titulado Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of Covid-19: a multinational registry analysis, es un estudio observacional realizado en 671 hospitales en 6 continentes donde se incluyeron 96.032 pacientes hospitalizados entre el 20 de diciembre del 2019 al 14 de abril del 2020.

El SAR-COV2 tiene 2 proteasas de cisteína por lo tanto Lopinavir/Ritonavir las inhibe, in vitro en animales tiene eficacia; poca experiencia clínica en brotes de SARS Y MERS. Se informó en el estudio Chan 2004 que el fármaco Lopinavir / Ritonavir, inhibidores de la proteasa para el manejo del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), redujo la mortalidad, la tasa de intubación y el uso de metilprednisolona cuando se introdujo como tratamiento entre pacientes con SARS en etapa temprana (Esparza J et al., 2020). Solo mencionamos dos medicamentos que su administración causó controversias en el equipo de salud y el ministerio de salud.

A la población de estudio, comprendido por 31 pacientes que recibieron el panel de medicamentos autorizados por el Gobierno departamental de La Paz, dicho panel se constituyó de Azitromicina (500 mg en el primer día), antigripal compuesto (1 comprimido cada 8 hrs por 5 días), ibuprofeno de 400 mg (1 comprimido cada 8 hrs por 8 días), aspirina (100 mg cada día por 10 días), Omeprazol (20 mg cada 12 hrs por 10 días), Vitamina C (1 g cada 8 hrs por 10 días), Zing (20 mg cada 12 hrs por 10 días) pero en muchos casos también se recomendó el uso Ivermectina (6 mg cada 12 hrs por 3 días), los pacientes en estado crítico recibían la administración de oxígeno mediante mascarillas (SEDES, 2020). Posteriormente a partir del mes de abril de la gestión 2020, inicio la administración del plasmaconvaleciente entre un volumen de 200, 300 y 400 ml.

La Paz, 15 mayo de la gestión 2020 el Ministerio de Salud del Estado Plurinacional de Bolivia saco un comunicado en su página virtual indicando lo siguiente: A partir de la siguiente semana, Bolivia dará inicio al tratamiento de algunos pacientes con coronavirus (COVID19) con plasma sanguíneo 'hiperinmune', obtenido de contagiados con el virus que generaron anticuerpos y lograron recuperarse.

Al mismo tiempo indicaron que "Estamos haciendo la separación del plasma convaleciente o hiperinmune de pacientes recuperados de los hospitales de La Portada y del Norte, y la siguiente semana vamos a enviar a más hospitales COVID-19", anunció el responsable nacional del Programa de Sangre, del Ministerio de Salud, Dr. Ignacio Alurralde.

El Dr. Alurralde explicó que el plasma hiperinmune se obtiene a través de un proceso de aféresis (supresión) con equipos para tal fin, incluso el líquido obtenido puede preservarse refrigerado durante un año, manteniendo los anticuerpos. El plasma de un donante podrá ser administrado de dos a cuatro personas, dependiendo de las dosis.

"Por plasmaféresis se puede obtener hasta 1.000 centímetros cúbicos de plasma, y servirían para hacer 4 dosis, pueden ser dobles o sencillas, una sola dosis para cuatro pacientes, si se utiliza de a dos dosis, serviría para dos pacientes", agregó (Ministerios de Salud, 2020).

El protocolo para la transfusión del plasma hiperinmune con fines terapéuticos en COVID-19, fue autorizado por el Ministerio de Salud bajo consentimiento informado y estudio de resultados; sin embargo, al ser un tratamiento experimental, no todos los contagiados podrán recibirla, ya que dependerá de ciertos criterios médicos (Ministerios de Salud, 2020).

Por ejemplo, las mujeres embarazadas, que estén dando de lactar, o pacientes que recibieron varias transfusiones de sangre, entre otros, no pueden recibir el plasma hiperinmune, y los donantes deben ser mayores de edad, que no hayan presentado complicaciones, entre otros criterios establecidos en el protocolo. Alurralde explicó que el uso de plasma sanguíneo no es nuevo en el país, ya se utilizó en los años 60 para tratar la fiebre hemorrágica de San Joaquín, en Argentina se utilizó contra el arenavirus y en los últimos meses comenzó a utilizarse en China e Italia para tratar el COVID-19 (Ministerios de Salud, 2020).

En el presente estudio se evaluó los biomarcadores clínicos de inflamación, antes y después de la administración de los tratamientos para COVID-19. La población total de estudio fue de 101 pacientes que acudieron a emergencias del Hospital Municipal de Cotahuma, en la gestión 2020 en los meses de mayo a julio, de los cuales el 72,3 % (n=73) son del sexo masculino y el 27,7 % (n=28) del sexo femenino, para ese entonces se evidenciaba que los pacientes de sexo masculino presentaban gravedad tras el contagio por COVID-19. También se evidencio que el sexo masculino presento el mayor porcentaje de ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva con un 79,4% (n=27), los pacientes que ingresaban a la UCI, sumaron criterios clínicos que ponían en riesgo su vida, por tanto, el equipo de salud decidía quienes necesitaban dicha atención, ya que en su momento colapsaron las áreas de UCI.

También se evidencio que el sexo masculino presento el mayor porcentaje de ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva con un 79,4% (n=27), los pacientes que ingresaban a la UCI, sumaron criterios clínicos que ponían en riesgo su vida, por tanto, el equipo de salud decidía quienes necesitaban dicha atención, ya que en su momento colapsaron las áreas de UCI.

Es cierto que se ha observado que los hombres tienen un mayor riesgo de sufrir complicaciones graves o morir a causa del COVID-19 en comparación con las mujeres. Sin embargo, esto no significa necesariamente que los hombres se contagien más rápido que las mujeres.

Existen varias teorías que podrían explicar esta diferencia en el riesgo. Algunas posibles razones incluyen diferencias biológicas, como el sistema inmunológico y los niveles de hormonas, así como factores de comportamiento, como la tendencia de los hombres a fumar o tener enfermedades subyacentes más comunes. (Ministerios de Salud, 2020).

Con respecto al grupo etario, se observó que el grupo que predominó fue de 50-59 años de edad con un 27,7 % (n=28), seguido del grupo etario de 60-69 años, con un 23,8 % (n=24), estos grupos etarios presentan una patología de base como se Diabetes Mellitus tipo 2, Hipertensión Arterial, Cardiopatías y enfermedades renales que pueden agravar la situación de salud tras el contagio de COVID-19. Los adultos mayores presentan el sistema inmunológico debilitado, a medida que envejecemos, el sistema inmunológico tiende a debilitarse, lo que dificulta la capacidad del cuerpo para combatir infecciones, incluido el COVID-19. En algunos casos, las personas mayores pueden tener una respuesta inflamatoria excesiva a la infección por COVID-19, lo que puede causar daño en los órganos y complicaciones graves. Algunos estudios han sugerido que las personas mayores pueden tener una carga viral más alta de COVID-19, lo que puede contribuir a una enfermedad más grave.

Se realizó la comparación de los tratamientos evaluados, con la finalidad de determinar que tratamiento disminuyó o mantuvo en su valor de referencia de los biomarcadores de inflamación. Se evaluó el tratamiento a base del panel de medicación que fue autorizado por el Servicio Departamental de Salud de La Paz (SEDES La Paz), y el tratamiento con plasma convaleciente autorizado por el Ministerio de Salud del Estado Plurinacional de Bolivia.

El 43,3 % (n=29) de los pacientes fueron tratados con el panel de medicamentos, por tanto, no ingresaron a la UCI, mientras que el 55,9 % (n=19) recibieron un volumen de 200-300 ml de

plasma convaleciente y el 38,2% de los pacientes recibieron 400 ml de plasma convaleciente e ingresaron a la UCI.

Entre los criterios clínicos, para que un paciente con COVID-19 reciba o sea transfundido con plasma convaleciente, tenía que encontrarse en un estado Grave - Crítico, se evaluó el estado de salud del paciente mediante exámenes complementarios que daban los siguientes resultados: Frecuencia respiratoria > 30 / min.; qSOFA puntaje 2 o más; SPO<sub>2</sub> ≤ 93% (en reposo) y PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> 50% en 24-48 horas.

De los 101 pacientes con COVID-19, el 25,7% (n=26) fallecieron después del tratamiento administrado, fueron pacientes que se encontraban en un estado de salud moderado a crítico, fueron pacientes que recibieron como tratamiento plasma convaleciente, sin embargo, el 66,3 % (n=67) lograron sobrevivir ya que se encontraban en un estado de salud leve a moderado y el 7,9 % (n=8) fueron transferidos a otros Hospitales de la ciudad de La Paz, por decisión de los familiares o porque dichos pacientes requerían el ingreso a la UCI.

Respecto al recuento de Glóbulos Blancos, varios estudios se han centrado en las alteraciones de los parámetros hematológicos para comprender mejor la patogenia de la enfermedad y su potencial para predecir el pronóstico y la gravedad (Lippi G et al., 2020). Mientras que algunos estudios informaron un aumento en el recuento de monocitos (Zhou Y et al., 2020), otros no mostraron cambios significativos y algunos informaron una disminución en el número de monocitos (Sánchez I et al., 2020). Esta controversia muestra que la alteración de los monocitos aún está abierta a debate y este tema aún está por descubrirse ampliamente.

#### - **Evaluación del recuento de glóbulos blancos**

De manera consistente, Huang et al. Informó que el porcentaje de pacientes con COVID-19 grave que tenían recuentos de glóbulos blancos aumentados y que fue significativamente mayor que el de sus homólogos no graves (54 % frente a 19 %), lo que destaca aún más el hecho de que el grado de desviación de los recuentos de glóbulos blancos normales se correlaciona con la gravedad de la enfermedad (Huang C et al., 2020). En el estudio realizado, se comparó los dos grupos de pacientes que recibieron tratamientos diferentes para combatir el contagio por COVID-19, en el primer grupo de estudio, que consto de 31 pacientes, se determinó el recuento de glóbulos blancos/ mm<sup>3</sup> (GB), antes de la



administración del panel de medicamentos, la media del recuento de GB fue 8996/mm<sup>3</sup>, después de la administración de dicho tratamiento se observó un ligero incremento de 9008 /mm<sup>3</sup>, no hubo diferencia significativa y podemos resaltar que las dos medias se encontraban dentro del valor de referencia (4000-11000 /mm<sup>3</sup>). Sin embargo, el grupo de pacientes a los cuales se les administró plasma convaleciente, antes de la administración, los pacientes presentaron una media de 11514/mm<sup>3</sup> de GB, después de dicho procedimiento se observó una ligera disminución a 10104/mm<sup>3</sup> de GB. La inflamación sistémica es en parte responsable de la multisistémica, mientras que la entrada directa del virus en las células a través del receptor ACE-2 es responsable del daño a los sistemas con células que expresan este receptor. Curiosamente, no se expresa solo en la superficie de las células alveolares de tipo 2, sino también en colangiocitos y hepatocitos (Zhong P et al., 2020). En consecuencia, las tendencias de niveles elevados de enzimas hepáticas en pacientes con COVID-19 llevaron a evaluar la importancia clínica, demostrando su uso como predictores de resultados graves (Piano S et al., 2020). Esta relación aún no ha sido estudiada en pacientes, y ciertas limitaciones no han sido abordadas ya que aún no se sabe si el daño hepático puede atribuirse al efecto directo del virus, a la respuesta inmune del huésped, al uso de fármacos hepatotóxicos, o una combinación de estos factores.

En el caso del COVID-19, se cree que los glóbulos blancos, especialmente los linfocitos T y los linfocitos B, desempeñan un papel importante en la respuesta inmunológica del cuerpo. Los linfocitos T son células que ayudan a coordinar la respuesta inmunológica, identificando y eliminando las células infectadas por el virus. Los linfocitos B son células que producen anticuerpos que pueden neutralizar el virus y prevenir la reinfección. En algunos pacientes con COVID-19 grave, se ha observado una disminución en el número de linfocitos, especialmente los linfocitos T. Esto puede debilitar la respuesta inmunológica del cuerpo y aumentar el riesgo de complicaciones y una enfermedad más grave. También se ha observado que los pacientes con COVID-19 grave tienen niveles más altos de ciertos tipos de glóbulos blancos, como los neutrófilos, que pueden causar una respuesta inflamatoria excesiva y dañar los tejidos.

- **Evaluación de la enzima Aspartato aminotransferasa (AST)**

La AST (aspartato aminotransferasa) es una enzima que se encuentra en diferentes tejidos del cuerpo, incluido el hígado, los músculos y el corazón. En el contexto de la infección por COVID-19, los niveles de AST pueden aumentar en algunos pacientes, especialmente aquellos con enfermedad grave

En los pacientes contagiados con COVID-19, este biomarcador fue clave para el diagnóstico, seguimiento y la eficacia del tratamiento administrado. En los pacientes contagiados con COVID-19 se determinó los niveles sanguíneos de la enzima AST, antes del tratamiento con el panel de medicamentos, donde la media de dicha enzima fue 50 U/L, después del tratamiento se observó una ligera disminución, con una media de 43 U/L, mientras que en los pacientes que calificaron para la administración del plasma convaleciente, presentaron una media de 70 U/L y después de la administración se observó una media de 63U/L. La diferencia significativa (\* $p < 0,005$ ) se observó en la comparación en los grupos de estudio antes de la administración de ambos tratamientos, también se determinó una diferencia significativa en el grupo de pacientes después del tratamiento con el panel de medicamentos en comparación al grupo antes de la administración con plasma convaleciente.

El aumento de los niveles de AST puede ser un indicador de daño en el hígado y otros órganos, ya que esta enzima se libera al torrente sanguíneo cuando las células se dañan o se destruyen. Sin embargo, es importante tener en cuenta que el aumento de AST no es específico de la infección por COVID-19 y puede ocurrir en otras condiciones médicas, como hepatitis, enfermedad hepática crónica, lesiones musculares y enfermedades cardíacas. En el contexto de la infección por COVID-19, se ha observado que los niveles de AST pueden estar elevados en pacientes con enfermedad grave, especialmente aquellos que desarrollan complicaciones como neumonía o insuficiencia respiratoria. Sin embargo, no todos los pacientes con COVID-19 presentarán un aumento en los niveles de AST, y no es un marcador de gravedad por sí solo.

- **Evaluación de la enzima Alanina Aminotransferasa (ALT)**

La ALT (alanina aminotransferasa) es una enzima que se encuentra en el hígado y juega un papel importante en el metabolismo de los aminoácidos. La ALT también es un biomarcador clínico de daño hepático, por tanto, se observó, que en el grupo de pacientes antes de la administración del panel de medicamentos, se encuentran con un valor de 47 U/L y después de la administración, se evidencia una ligera disminución a 40 U/L, mientras que, al grupo que fue administrado con plasma convaleciente, observamos una disminución no significativa, es decir de 66 a 61U/L.

Por tanto, solo se determinó una diferencia significativa ( $*p < 0.005$ ) entre el grupo de pacientes después del tratamiento con el panel de medicamentos y el grupo de pacientes antes de la administración de plasma convaleciente. Teniendo en cuenta que el valor de referencia es de 10-40 U/L.

El aumento de los niveles de ALT puede ser un indicador de daño hepático, ya que esta enzima se libera al torrente sanguíneo cuando las células hepáticas se dañan o se destruyen. Sin embargo, es importante tener en cuenta que el aumento de ALT no es específico de la infección por COVID-19 y puede ocurrir en otras condiciones médicas, como hepatitis, enfermedad hepática crónica, consumo excesivo de alcohol y uso de ciertos medicamentos.

En el contexto de la infección por COVID-19, se ha observado que los niveles de ALT pueden estar elevados en algunos pacientes, especialmente aquellos con enfermedad grave o complicaciones hepáticas. Sin embargo, no todos los pacientes con COVID-19 presentarán un aumento en los niveles de ALT, y no es un marcador de gravedad por sí solo.

- **Evaluación de la enzima Lactato Deshidrogenasa (LDH)**

Por otro lado, los pacientes con COVID-19 con niveles más altos de Lactato Deshidrogenasa (LDH), tendían a presentar más probabilidades de requerir asistencia respiratoria. Por tanto, los pacientes del grupo de LDH tienen elevadas comorbilidades similares al resto de pacientes. En pacientes con neumonía, la presencia de comorbilidades puede afectar negativamente el cuadro clínico y el resultado (Duan YN et al., 2020 ).

Un estudio previo encontró que los niveles de LDH en los casos graves de COVID-19 fueron significativamente más altos que los de los casos no graves de COVID-19 y el grupo de control sano, mientras que el nivel de LDH de los casos no graves también era más alto que el del grupo sano (Jin Z et al., 2021). En este estudio, el nivel de LDH se asoció con el estado de enfermedad grave o crítica en el análisis de regresión logística univariante, lo que estuvo de acuerdo con el resultado del estudio anterior.

La enzima LDH, es un biomarcador clínico de lesión tisular, además es un marcador clave de daño pulmonar a causa de COVID-19. En el estudio realizado observamos que no hubo diferencia significativa en ningún grupo de estudio sin/ con tratamiento evaluado. Sin embargo, si evidenciamos ligeras disminuciones después de ambos tratamientos, como ser en el grupo de pacientes que recibieron el panel de medicamentos se observó una ligera disminución de 645 a 557 U/L, mientras que el grupo de pacientes que se les administro plasma convaleciente también hubo una ligera disminución en las medias, de 812 a 722 U/L, pero ningún promedio se encuentra dentro de los niveles de referencia (200-480 U/L).

La LDH (lactato deshidrogenasa) es una enzima que se encuentra en diferentes tejidos del cuerpo, incluyendo el corazón, los pulmones, los riñones, el hígado y los glóbulos rojos. En el contexto de la infección por COVID-19, los niveles de LDH pueden aumentar en algunos pacientes, especialmente aquellos con enfermedad grave.

El aumento de los niveles de LDH puede ser un indicador de daño tisular y de inflamación en el cuerpo. La LDH se libera al torrente sanguíneo cuando las células se dañan o destruyen, y puede ser un marcador de daño celular y estrés oxidativo. En el caso de la infección por COVID-19, el aumento de los niveles de LDH puede estar asociado con la inflamación pulmonar, la lesión tisular y la respuesta inmune desregulada. Se ha observado que los niveles de LDH pueden estar elevados en pacientes con COVID-19 grave, especialmente aquellos que desarrollan complicaciones como neumonía o insuficiencia respiratoria.

### - Evaluación de la Proteína C Reactiva (PCR)

En respuesta a las infecciones, el hígado sintetiza cantidades significativas de proteínas de fase aguda (APP), como la Proteína C Reactiva (PCR) (Khalil RH et al., 202). Esta proteína inflamatoria aguda es un biomarcador altamente sensible para la inflamación, el daño tisular y la infección. Se ha demostrado que los niveles de PCR se correlacionan con los niveles de inflamación (Rainer TH et al., 2009). Los niveles de PCR pueden promover la fagocitosis y activar el sistema del complemento (Gershov D et al., 2000). En otras palabras, la PCR se une a los microorganismos y promueve su eliminación a través de la fagocitosis. Además, los niveles séricos de PCR aumentan durante las respuestas inflamatorias. Este biomarcador puede incrementarse por infecciones virales o bacterianas (Coster D et al., 2020).

Evaluamos la Proteína C Reactiva (PCR), donde evidenciamos diferencia significativa (\* $p < 0,05$ ) en el grupo antes y después del tratamiento con el panel de medicamentos, también observamos una diferencia significativa (\* $p < 0,05$ ) en el grupo de pacientes antes y tras la administración de plasma convaleciente. También hubo una diferencia significativa (\*\* $p < 0,01$ ) entre los grupos de pacientes tras el tratamiento con el panel de medicamentos y el grupo de pacientes antes de la administración de plasma convaleciente, teniendo en cuenta que el valor de referencia es (0-6 mg/dl- Negativo).

Se ha observado que los niveles de PCR pueden estar elevados en pacientes con COVID-19, especialmente aquellos que desarrollan complicaciones como neumonía o insuficiencia respiratoria. Los niveles de PCR también pueden ser útiles para monitorear la respuesta del cuerpo al tratamiento y la evolución de la enfermedad.

Hemos observado que los niveles de PCR pueden disminuir después de la transfusión de plasma convaleciente en pacientes con COVID-19. Esto puede deberse a que los anticuerpos presentes en el plasma convaleciente ayudan a reducir la inflamación y la respuesta inmune desregulada que se asocia con la infección por COVID-19.

Sin embargo, es importante destacar que la respuesta de cada paciente al plasma convaleciente puede ser diferente, y no todos los pacientes experimentarán una reducción en los niveles de

PCR después de la transfusión. Además, la terapia con plasma convaleciente aún se encuentra en etapa de investigación y se necesitan más estudios para determinar su eficacia y seguridad en el tratamiento de COVID-19.

## 11. CONCLUSIONES

- ✓ Se determinó que en las enzimas AST, ALT y la PCR si hubo diferencia significativa en relación al efecto del plasma convaleciente, donde se comparó con otro tratamiento que fue el panel de medicamentos, con respecto al volumen, hubo oportunidades que a los mismos pacientes se les administro en dos ocasiones diferentes volúmenes de plasma, por tanto, no se pudo determinar si el volumen del mismo tuvo repercusión en los niveles de los biomarcadores evaluados.
- ✓ Todos los pacientes que calificaron para la administración del plasma se encontraban en un estado de moderado a crítico, por tanto, después de la administración si hubo repercusión en los biomarcadores, donde se observa que después del tratamiento si hubo disminuciones que podría indicar el beneficio de la administración.
- ✓ Se realizó la comparación de otro tratamiento para COVID-19, que fue el panel de medicamentos, donde observamos que, si hay diferencia significativa en las enzimas hepáticas y PCR, sin embargo, se realizó esta comparación para demostrar el beneficio del plasma convaleciente en su momento.

## 12. BIBLIOGRAFIA

- Abid, K., Bari, Y. A., Younas, M., & Javaid, T. (2020). Progreso de la epidemia de COVID-19 en Pakistán. *Asia Pacific Journal of Public Health*, 32, 154–156.
- Abou-Ismaïl, M. Y., Diamond, A., Kapoor, S., Arafah, Y., & Nayak, L. (n.d.). El estado de hipercoagulabilidad en COVID-19: incidencia, fisiopatología y manejo. *Tromb Res*, 194, 101–115.
- Aleem, A., & Shah, H. (n.d.). Publicación de StatPearls; Treasure Island (FL): 4 de mayo de 2022. Manifestaciones gastrointestinales y hepáticas del coronavirus.
- Alhazzani, W., Møller, M. H., Arabi, Y. M., Loeb, M., Gong, M. N., Oczkowski, F. E., Levy, S., Derde, M. M., Dzierba, L., Du, A., Aboodi, B., Wunsch, M., Cecconi, H., Koh, M., Chertow, Y., Maitland, D. S., Alshamsi, K., Belley-Cote, F., Greco, E., ... Rhodes, L. (n.d.). Campaña para sobrevivir a la sepsis: Pautas para el manejo de adultos críticamente enfermos con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). *Crit Care Med*, 48(6), e440–e469.
- Amgalan, A., & Othman, M. (n.d.). Explorando posibles mecanismos para la trombocitopenia inducida por COVID-19: preguntas sin respuesta. *J Thromb Haemost*, 2020(6), 1514–1516.
- Andersen, K. G., Rambaut, A., Lipkin, W. I., Holmes, E. C., & Garry, R. F. (n.d.). El origen proximal del SARS-CoV-2. *Nat Med*, 2020(4), 450–452.
- Annamaria, P., & Eugenia, Q. (2020). Anti-SARS-CoV-2 hyperimmune plasma workflow. *Transfus Apher Sci*, 59(5).
- Azkur, A. K., Akdis, M., Azkur, D., Sokolowska, M., Van De Veen, W., Brügggen, M. C., 'mahony, O., Gao, L., Nadeau, Y., & Akdis, K. (2020). Respuesta inmune al SARS-CoV-2 y mecanismos de cambios inmunopatológicos en COVID-19. *Alergia*, 75(7), 1564–1581.
- Bansal, M. (2020). Enfermedad cardiovascular y COVID-19. *Diabetes y Síndrome Metabólico: Investigación Clínica y Revisiones*, 14, 247–250.
- Biryukov, J., Boydston, J. A., Dunning, R. A., Yeager, J. J., Wood, S., Ferris, A., Miller, D., Weaver, W., Zeitouni, N. E., Freeburger, D., Dabisch, P., Wahl, V., Hevey, M. C., & Altamura, L. A. (2021). El SARS-CoV-2 se inactiva rápidamente a altas temperaturas. *Environ Chem Lett*, 19(2), 1773–1777.
- Bloch Evan, M., & Jeffrey, B. (2020). Tobian Aaron AR Despliegue de plasma convaleciente para la prevención y el tratamiento de COVID- 19. *J Clin Invest*.



- Bohn, M. K., Lippi, G., & Horvath, A. (2020). Diagnóstico y monitoreo molecular, serológico y bioquímico de COVID-19: evaluación del grupo de trabajo de la IFCC de la evidencia más reciente. *Química Clínica y Medicina de Laboratorio (CCLM)*, 58, 1037–1052.
- Cao, W. C., & Liu, W. (2007). Zhang PH Desaparición de anticuerpos contra el coronavirus asociado al SARS después de la recuperación. *N Engl J Med*, 357, 1162–1163.
- Cascella, M., Rajnik, M., & Aleem, A. (n.d.). evaluación y tratamiento del coronavirus.
- Chan, J. F., Kok, K. H., Zhu, Z., Chu, H., To, K. K., Yuan, S., & Yuen, K. Y. (2020). Caracterización genómica del nuevo coronavirus patógeno humano de 2019 aislado de un paciente con neumonía atípica después de visitar Wuhan. *Los Microbios Emergentes Infectan*, 9(1), 221–236.
- Chen, G., Wu, D., & Guo, W. (2020). Características clínicas e inmunológicas en la enfermedad por coronavirus grave y moderada 2019. *The Journal of Clinical Investigation*, 82.
- Chen, L., Xiong, J., & Bao, L. (2020). Plasma convaleciente como terapia potencial para COVID-19. *Lancet Infect Dis*, 20(4), P398-400.
- Chen, T., Wu, D., & Chen, H. (2020). Características clínicas de 113 pacientes fallecidos con enfermedad por coronavirus 2019: estudio retrospectivo. *BMJ*, 368.
- Chen, X., Zhao, B., & Qu, Y. (2020). La carga viral (ARNemia) del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo en suero detectable está estrechamente relacionada con el nivel drásticamente elevado de interleucina 6 en pacientes en estado crítico con enfermedad por coronavirus 2019. *Enfermedades Infecciosas Clínicas*, 71, 1937–1942.
- Cheng, Y., Wong, R., & Soo, Y. O. (2005). Uso de terapia de plasma convaleciente en pacientes con SARS en Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 24, 44–46.
- Conti, P., Ronconi, G., Caraffa, A., Gallenga, C. E., Ross, R., Frydas, I., & Kritas, S. K. (n.d.). Inducción de citocinas proinflamatorias (IL-1 e IL-6) e inflamación pulmonar por Coronavirus-19 (COVI-19 o SARS-CoV-2): estrategias antiinflamatorias. 2020 marzo-abril. *J Biol Regul Homeost Agents*, 34(2), 327–331.
- Coopersmith, C. M., Antonelli, M., Bauer, S. R., Deutschman, C. S., Evans, L. E., Ferrer, R., Hellman, J., Jog, S., Kesecioglu, J., Kissoon, N., Martin-Loeches, I., Nunnally, M. E., Prescott, H. C., Rhodes, A., Talmor, D., Tissieres, P., & Backer, D. (2021). The Surviving Sepsis Campaign: Prioridades de investigación para la enfermedad por coronavirus 2019 en enfermedades críticas. *Crit Care Med*, 49(4), 598–622.
- Coster, D., Wasserman, A., & Fisher, E. (2020). Uso de la cinética de la respuesta de la proteína C reactiva para mejorar el diagnóstico diferencial entre infecciones bacterianas y virales agudas. *Infección*, 48(2), 241–248.

- De Abajo, F. J., Rodríguez-Martín, S., Lerma, V., Mejía-Abril, G., Aguilar, M., García-Luque, A., Laredo, L., Laosa, O., Centeno-Soto, G. A., Gálvez, Á., Puerro, M., González-Rojano, M., Pedraza, E., De Pablo, L., Rodríguez-Mañas, F., Gil, L., Tobías, M., Rodríguez-Miguel, A., & Rodríguez-Puyol, A. (n.d.). grupo de estudio MED-ACE2-COVID19. Uso de inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona y riesgo de COVID-19 que requiere ingreso hospitalario: un estudio de casos y población. *Lanceta*, 30, 1705–1714.
- De Alijotas-Reig, J., Esteve-Valverde, E., & Belizna, C. (2020). Immunomodulatory therapy for the management of severe COVID-19. Beyond the anti-viral therapy: a comprehensive review. *Autoimmun Rev*, 19.
- Dirección Europea para la Calidad de los Medicamentos y la Atención Sanitaria (EDQM) Consejo de Europa. 19a edición Consejo Europeo; 2017. Guía para la preparación. (n.d.). In *GazzettaUfficiale IT* 2015. Disposizioni relative ai requisiti di qualita' e sicurezza del sangue e degli emocomponenti.
- Du, L., He, Y., Zhou, Y., Liu, S., Zheng, B. J., & Jiang, S. (2009). La proteína espiga del SARS-CoV: un objetivo para el desarrollo de vacunas y tratamientos. *Nat Rev Microbiol*, 7(3), 226–236.
- Duan, K., Liu, B., & Li, C. (2020). Eficacia de la terapia de plasma convaleciente en pacientes graves con COVID-19. *PNAS*, 117(17), 9490–9496.
- Duan, Y.-N., & Qin, J. (2020). Pre- and posttreatment chest CT findings: 2019 novel Coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. *Radiology*, 295(1), 21–21. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200323>
- Fan, B. E., Chong, V., Chan, S., Lim, G. H., Lim, K., & Tan, G. B. (2020). Parámetros hematológicos en pacientes con infección por COVID- 19. *Soy J Hematol*, 95(6).
- Gabarre, P., Dumas, G., Dupont, T., Darmon, M., Azoulay, E., & Zafrani, L. (2020). Lesión renal aguda en pacientes críticos con COVID-19. *Medicina de Cuidados Intensivos*, 46(7), 1339–1348.
- Garraud, O., Heshmati, F., & Pozzetto, B. (2016). Terapia de plasma contra patógenos infecciosos, a partir de ayer, hoy y mañana. *Transfus Clin Biol*.
- Gershov, D., Kim, S., & Brot, N. (2000). Elkon KB La proteína C reactiva se une a las células apoptóticas, protege a las células del ensamblaje de los componentes terminales del complemento y mantiene una respuesta inmunitaria innata antiinflamatoria. *Revista de Medicina Experimental*, 192(9), 1353–1364.
- Guo, Z. D., Wang, Z. Y., Zhang, S. F., Li, X., Li, L., Li, C., Cui, Y., Fu, R. B., Dong, Y. Z., Chi, X. Y., Zhang, M. Y., Liu, K., Cao, C., Liu, B., Zhang, K., Gao, Y. W., Lu, B., & Chen, W. (2020). Aerosol y distribución superficial del síndrome respiratorio agudo

- severo Coronavirus 2 en salas de hospital. *Emerg Infect Dis*, 26(7), 1583–1591.
- Halaji, M., Heiat, M., Faraji, N., & Ranjbar, R. (2021). Epidemiology of COVID-19: An updated review. *J Res Med Sci*, 26.
- Henry, B. M., Oliveira, D., & Benoit, M. (2020). Anomalías de biomarcadores hematológicos, bioquímicos e inmunitarios asociadas con enfermedad grave y mortalidad en la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19): un metanálisis. *Química Clínica y Medicina de Laboratorio (CCLM)*, 58, 1021–1028.
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., Herrler, G., Wu, N. H., Nitsche, A., Müller, M. A., Drosten, C., & Pöhlmann, S. (n.d.). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 y TMPRSS2 y está bloqueado por un inhibidor de proteasa clínicamente probado. *Celúla*, 16(2020), 271–280.
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., ... Cao, J. (n.d.). Características clínicas de pacientes infectados con el nuevo coronavirus 2019 en Wuhan. China. *Lanceta*, 15(2020), 497–506.
- Jiang, S., Hillyer, C., & Du, L. (2020). Anticuerpos neutralizantes contra el SARS-CoV-2 y otros coronavirus humanos: (Tendencias en inmunología 41). *Tendencias Immunol*, 41(6).
- Jin, Z., Zheng, M., Shi, J., Ye, X., Cheng, F., Chen, Q.-L., Huang, J., & Jiang, X.-G. (2021). Correlation analysis between serum uric acid, prealbumin level, lactate dehydrogenase, and severity of COVID-19. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 8. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.615837>
- José, E. (2020). COVID-19: Una pandemia en pleno desarrollo, *Gac Méd Caracas*.
- Khalil, R. H., & Al-Humadi, N. (2020). Tipos de reactivos de fase aguda y su importancia en la vacunación. *Informes Biomédicos*, 12, 143–152.
- Korber, B., Fischer, W. M., Gnanakaran, S., Yoon, H., Theiler, J., Abfalterer, W., Hengartner, N., Giorgi, E. E., Bhattacharya, T., Foley, B., Hastie, K. M., Parker, M. D., Partridge, D. G., Evans, C. M., Freeman, T. M., De Silva, T. I., Grupo De Genómica Mcdanal, S., Pérez, C., Tang, L. G., ... Montefiori, E. O. (n.d.). Seguimiento de los cambios en el pico de SARS-CoV- 2: evidencia de que D614G aumenta la infectividad del virus COVID-19. *Celúla*, 20(2020), 812–827.
- Lan, L., Xu, D., & Ye, G. (n.d.). Resultados positivos de la prueba de RT-PCR en pacientes recuperados de.
- Lei, J., Kusov, Y., & Hilgenfeld, R. (2018). Nsp3 de coronavirus: Estructuras y funciones de una gran proteína multidominio. *Res. Antivirales*, 149, 58–74.

- Liao, D., Zhou, F., & Luo, L. (2020). Características hematológicas y factores de riesgo en la clasificación y evaluación del pronóstico de COVID-19: un estudio de cohorte retrospectivo. *The Lancet Hematology*, 7, e671–e678.
- Libby, P., Loscalzo, J., Ridker, P. M., Farkouh, M. E., Hsue, P. Y., Fuster, V., Hasan, A. A., & Amar, S. (2018). Inmunidad e infección en la aterotrombosis: Tema de revisión de la semana del JACC. *J Am Coll Cardiol*. 23 de Octubre De, 72(17), 2071–2081.
- Lippi, G., & Plebani, M. (2020). Anomalías de laboratorio en pacientes con infección por COVID-2019. *Clin Chem Lab Med*, 58, 1131–1134.
- Liu, H., Wei, P., Zhang, Q., Chen, Z., Aviszus, K., Downing, W., Peterson, S., Reynoso, L., Downey, G. P., Frankel, S. K., Kappler, J., Marrack, P., & Zhang, G. (n.d.). 501Y.V2 y 501Y.V3 variantes del SARS-CoV-2 pierden la unión a Bamlanivimab in vitro.
- Lünemann, J. D., Nimmerjahn, F., & Dalakas, M. C. (2015). Intravenous immunoglobulin in neurology—mode of action and clinical efficacy. *Nature Reviews. Neurology*, 11(2), 80–89. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.253>
- Mandreep, M. (2020). Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of Covid-19: a multinational registry analysis, *Lancet*. *Lancet*.
- Mcgonagle, D., Sharif, K., & O’regan, A. (2020). El papel de las citocinas, incluida la interleucina-6, en la neumonía inducida por COVID-19 y la enfermedad similar al síndrome de activación de macrófagos. *Autoimmune Rev*, 19.
- Ministerio De, S. (n.d.). Comité Científico Nacional covid-19. Comunicado sobre el Dióxido de Cloro. La Paz, 28.
- Ni, W., Yang, X., Yang, D., Bao, J., Li, R., Xiao, Y., Hou, C., Wang, H., Liu, J., Yang, D., Xu, Y., Cao, Z., & Gao, Z. (n.d.). Papel de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en COVID-19. *Cuidado crítico*. 13.
- Oreshkova, N., Molenaar, R. J., Vreman, S., Harders, F., Munnink, O., Hakze-Van DerHoning, B. B., Gerhards, R. W., Tolsma, N., Bouwstra, P., Sikkema, R., Tacken, R. S., De Rooij, M. G., Weesendorp, M. M., Engelsma, E., Brusckhe, M. Y., Smit, C. J., Koopmans, L. A., Van Der Poel, M., & Stegeman, W. H. (2020). Infección por SARS-CoV-2 en visones de granja, Países Bajos, abril y mayo de 2020. *Euro Surveill*, 23.
- Patel, K. P., Patel, P. A., Vunnam, R. R., Hewlett, A. T., Jain, R., Jing, R., & Vunnam, S. R. (2020). Manifestaciones gastrointestinales, hepatobiliares y pancreáticas de COVID-19. *J Clin Virol*, 128.
- Piano, S., Dalbeni, A., & Vettore, E. (2020). Las pruebas de función hepática anormal predicen el traslado a la unidad de cuidados intensivos y la muerte en COVID-19. *Int. Hígado*, 40, 2394–2406.

- Proceso de aprobación y desarrollo de la administración de alimentos y medicamentos de EE. UU. (CBER) Plasma convaleciente de COVID-19 en investigación - IND de emergencia. (2020).
- Qian, G. Q., Yang, N. B., & Ding, F. (2020). Características epidemiológicas y clínicas de 91 pacientes hospitalizados con COVID-19 en Zhejiang, China: una serie de casos multicéntrica retrospectiva. *QJM: Revista Internacional de Medicina*, 113, 474–481.
- Qin, C., Ziwei, M., & Tao, S. (2020). Desregulación de la respuesta inmune en pacientes con COVID-19 en Wuhan, China; enfermedades infecciosas clínicas; académico de Oxford. *Enfermedades Infecciosas Clínicas*, 71, 762–768.
- Rainer, T. H., Chan, C., & Leung, M. F. (2009). Utilidad diagnóstica de la relación CRP a neopterina en pacientes con infecciones agudas del tracto respiratorio. *Revista de Infección*, 58(2), 123–130.
- Rasool, G., Riaz, M., Abbas, M., Fatima, H., Qamar, M. M., Zafar, F., & Mahmood, Z. (2022). COVID-19: Clinical laboratory diagnosis and monitoring of novel coronavirus infected patients using molecular, serological and biochemical markers: A review. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 36.
- Riddell, S., Hill, G. S., Eagles, A., & Drew, D. (n.d.). El efecto de la temperatura en la persistencia del SARS-CoV-2 en superficies comunes. *Virology*, 07(2020).
- Sánchez-Cerrillo, I., Landete, P., Aldave, B., Sánchez-Alonso, S., & Sánchez-Azofra, A. (n.d.). La redistribución diferencial de subconjuntos de células dendríticas y monocitos activados al pulmón se asocia con la gravedad de COVID-19. 2020.
- Savarino, A., Boelaert, J. R., Cassone, A., Majori, G., & Cauda, R. (2003). Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *The Lancet Infectious Diseases*, 3(11), 722–727. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(03\)00806-5](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(03)00806-5)
- Shchukina, V. N., & Loginova, S. (2011). Borisevich SV Experiencia con el tratamiento empírico del síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus, genotipo IV. *Antibiot Khimioter*, 56(7–8), 42–46.
- Shen, C., Wang, Z., & Zhao, F. (n.d.). Tratamiento de 5 pacientes críticos con COVID-19 con plasma convaleciente. *JAMA*.
- Song, W., Gui, M., Wang, X., & Xiang, Y. (2018). Estructura Cryo-EM de la glicoproteína del pico del coronavirus del SARS en complejo con su receptor de la célula huésped ACE2. *Patog de PLoS*, 14.
- Van Doremalen, N., Bushmaker, T., Morris, D. H., Holbrook, M. G., Gamble, A., Williamson, B. N., Tamin, A., Harcourt, J. L., Thornburg, N. J., Gerber, S. I., Lloyd-Smith, J. O., De Wit, E., & Munster, V. J. (n.d.). Estabilidad de aerosoles y superficies del SARS-CoV-2 en comparación con el SARS-CoV-1. *N Engl J Med*, 16(2020), 1564–1567.

- Wang, J., Jiang, M., Chen, X., & Montaner, L. J. (2020). Tormenta de citoquinas y cambios de leucocitos en infecciones leves versus severas por SARS-CoV-2: revisión de 3939 pacientes con COVID-19 en China y conceptos emergentes de patogénesis y terapia. *J Leukoc Biol*, 108(1), 17–41.
- Wang, S. F., & Tseng, S. P. (2014). Yen CH La infección por coronavirus del SARS dependiente de anticuerpos está mediada por anticuerpos contra proteínas de punta. *Biochem Biophys Res Commun*, 451, 208–214.
- Woelfel, R., Comran, V. M., & Guggemos, W. (n.d.). Presentación clínica y evaluación virológica de casos hospitalizados de enfermedad por coronavirus 2019 en un grupo de transmisión asociado a viajes. *MedRxiv*.
- Xu, H., Zhong, L., Deng, J., Peng, J., Dan, H., Zeng, X., Li, T., & Chen, Q. (2020). Alta expresión del receptor ACE2 de 2019-nCoV en las células epiteliales de la mucosa oral. *Int J Oral Sci*, 24(1).
- Yeo, C., Kaushal, S., & Yeo, D. (n.d.). Compromiso entérico de los coronavirus: ¿es posible la transmisión fecal- oral del SARS-CoV-2? *Lancet Gastroenterol Hepatol*. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Abril, 5(4), 335–337.
- Zhang, J. S., Chen, J. T., Liu, Y. X., Zhang, Z. S., Gao, H., & Liu, Y. X. (2005). Una encuesta serológica sobre el título de anticuerpos neutralizantes de los sueros de convalecientes del SARS. *JMed Virol*, 77(2), 147–150.
- Zhang, T., Wu, Q., & Zhang, Z. (n.d.). Probable origen pangolín del SARS-CoV-2 asociado con el brote de COVID- 19. *Curr Biol*, 06(2020), 1346–1351.
- Zhong, P., Xu, J., & Yang, D. (2020). Daño gastrointestinal y hepático asociado con COVID- 19: características clínicas y mecanismos potenciales. *Transductor de Señal Objetivo Ther*, 5.
- Zhou, Y., Fu, B., Zheng, X., Wang, D., Zhao, C., & Qi, Y. (n.d.). Las células T patógenas y los monocitos inflamatorios provocan tormentas inflamatorias en pacientes graves con COVID-19. *Revista de Ciencia*, 2020, 998–1002.
- Zubair, A. S., Mcalpine, L. S., Gardin, T., Farhadian, S., Kuruvilla, D. E., & Spudich, S. (n.d.). Neuropatogénesis y manifestaciones neurológicas de los coronavirus en la era de la enfermedad por coronavirus 2019: una revisión. *JAMA Neurol*, 01(2020), 1018–1027.
- Zumla, A., Chan, J. F. W., Azhar, E. I., Hui, D. S. C., & Yuen, K.-Y. (2016). Coronaviruses - drug discovery and therapeutic options. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 15(5), 327– 347. <https://doi.org/10.1038/nrd.2015.37>

## ANEXOS

### Anexo 1. PROCEDIMIENTOS PARA LA DETERMINACION DE LOS NIVELES SANGUNIESO DE LOS BIOMARCADORES EVALUADOS

#### MATERIALES, METODOS Y PROCEDIMIENTOS A SER EMPLEADOS

##### A. TOMA DE MUESTRA SANGUINEA (Método al Vacío)

###### 1. Materiales

- Tubos de colección con activador de la coagulación /gel separador y con EDTA 3K
- Ligadura
- Algodones
- Alcohol antiséptico (75 %)
- Aguja (21G)
- Adaptador para tubos al vacío
- Gradilla

###### 2. PROCEDIMIENTO

- Desinfectar el lugar de punción con alcohol de 75 %. Una vez desinfectada la zona de punción no se debe palpar nuevamente la vena.
- Aplicar el compresor venoso mientras canalizamos la vena. Retirarlo en el momento que la sangre comienza a fluir en el primer tubo en caso de extracción al vacío, pues se debe evitar la estasis venosa.
- Durante la punción, el porta tubos (Vacío) debe estar colocado en un ángulo aproximado de 15° con respecto al brazo.
- Asegurarse de que el sistema de vacío ha recogido el volumen de sangre adecuado. Una exacta proporción de sangre y anticoagulante es fundamental en el proceso analítico
- Homogeneizar los tubos varias veces por inversión. Esencial para asegurar una perfecta mezcla de la sangre con activador de la coagulación
- Mientras se retira la aguja se aplicará una gasa, haciendo presión, sobre la zona de punción.





Figura 11. Toma de muestra sanguínea por el método al vacío que permite disminuir los errores en la fase pre analítica.

- Las muestras sanguíneas serán codificadas y centrifugadas a 2500 RPM durante 15 minutos para obtener suero.



Figura 12. Centrifuga con rotor de ángulo fijo.

- Materiales para la cuantificación sérica de Lactato deshidrogenasa (LDH), Transaminasas AST/ALT Proteína C Reactiva (PCR) Y Recuento de Glóbulos Blancos
- Gradilla
- Tubos eppendorf
- Tubos de lectura
- Micro pipetas (p 1000, p 1000 y p 10 )
- Tips para el volumen requerido



- Reactivo para la cuantificación de LDH (Labtest)
- AST7ALT (QCA ) y PCR (SPINREACT)
- Statfax (Espectrofotómetro)
- Vortex
- Centrifuga (rotor fijo)

## B. CUANTIFICACIÓN SÉRICA DE LACTATO DESHIDROGENASA

- **ANALITO:** Deshidrogenasa Láctica (LDH)
- **LINEA COMERCIAL:** LABTEST
- **FINALIDAD:** Sistema para la determinación de Deshidrogenasa Láctica (LDH)En

suero por método cinético.

- **PRINCIPIO DE REACCIÓN**



La LDH cataliza la conversión del piruvato a Lactato en presencia de NADH, la disminución de la Absorbancia a 340 nm. Debido a la oxidación del NADH es proporcionala la actividad de la LDH en la muestra

- **REACTIVOS DE TRABAJO**

**Reactivo 1:** Contiene NADH y Azida Sódica.

**Reactivo 2:** Contiene Tampón, Piruvato de Sodio y Azida Sódica.

- **PREPARACION DEL REACTIVO DE TRABAJO UTILZANDO LOSREACTIVO 1 Y 2.**

El reactivo trabajo se preparara con un volumen final de 1000 uL, para esto colocamos 800 uL del Reactivo 1 más 200 uL del Reactivo 2, volumen final 1000 ul

• **METODOLOGIA**

**CONDICIONES DE REACCIÓN**

Longitud de onda	340 nm
Temperatura de reacción	37 °C
Tiempo de reacción	120 Minutos.
Volumen de la muestra	20 uL
Volumen de reactivo	1000 ul
Volumen final de reacción	1020 ul
Estabilidad de la reacción:	Cinética

- ✓ Se atempera los reactivos antes de utilizarlos.
- ✓ En un tubo se colocara 1000 ml de reactivo trabajo añadirá 20 uL de muestra o calibrador, homogenizara y trasferir inmediatamente a la cubeta de lectura termostatzada a 37 °C e incubar 1 minuto.
- ✓ Registrará la absorbancia inicial (A1) y disparar simultáneamente el cronómetro. Después de 2 minutos registrar la absorbancia (A2)

• **SERIE ANALITICA**

	BLANCO	ESTANDAR	POOL	SC I	SC II	MUESTRA 1
Reactivo de trabajo	1000 uL	1000 uL	1000 uL	1000 uL	1000 uL	1000 uL
Pool	-----	-----	20 uL	-----	-----	-----
SC I	-----	-----	-----	20 uL	-----	-----
SC II	-----	-----	-----	-----	20 uL	-----
Muestra 1	-----	-----	-----	-----	-----	20 uL

- **CÁLCULOS**

$$\Delta A \text{ Test} = (A_1 - A_2)/2$$

$$\text{Actividad de la Desidrogenasa Láctica} = \Delta A \text{ Test} \times 8095$$

El factor 8095 fue obtenido en las condiciones propuestas arriba. Calcular nuevamente el factor cuando se haga cualquier modificación en un de los parámetros utilizados para calcular el factor.

Vea método para cálculo del factor.

Valor de referencia Adultos: 200 – 480 U/L.

**Método para cálculo del factor**

$$\text{Factor} = \frac{VT \times 1000}{\epsilon \times VA \times d}$$

VT = volumen total del ensayo (1,02 mL)

VA = volumen de muestra (0,02 mL)

1000 = conversión de U/mL para U/L

d = camino óptico de la cubeta (1 cm)

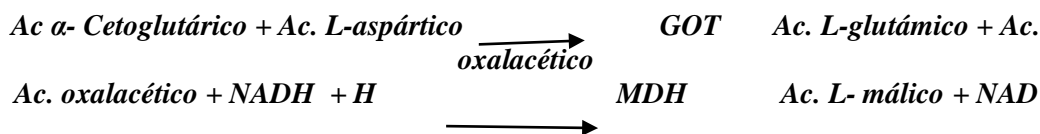
$\epsilon$  = Absortividad milimolar del NADH (6,30)

**C. CUANTIFICACIÓN SÉRICA DE ASPARTATO AMINO TRANSFERASA / GOT**

- Aspartato amino transferasa (AST) o Transaminasa Glutámico Oxalacética
- LINEA COMERCIAL: QCA
- MÉTODO: Cinético

✓ **FUNDAMENTO**

La enzima GOT cataliza la siguiente reacción:



✓ **PREPARACIÓN DEL REACTIVO DE TRABAJO**

Los reactivos están listos para su uso. En caso de que se quiera trabajar como monoreactivo, mezclar las cantidades deseadas manteniendo la proporción de 4 partes del Reactivo A (disol de enzimas) más 1 parte del Reactivo B (sustrato líquido).

✓ **MUESTRA**

Suero. Utilizar muestras exentas de hemólisis. Los sueros mantenidos a 2-8°C, pierden aproximadamente el 10% de actividad a los 3 días.

✓ **PROCEDIMIENTO**

- Atemperara el reactivo trabajo y llevara el instrumento a la temperatura demedición

	BLANC O	ESTANDAR	POOL	SC I	SC II	MUESTRA 1
Reactivo de trabajo	1000 uL	1000 uL	1000 uL	1000 uL	1000 uL	1000 uL
Pool	-----	-----	100 uL	-----	-----	-----
SC I	-----	-----	-----	100uL	-----	-----
SC II	-----	-----	-----	-----	100 uL	-----
Muestra 1	-----	-----	-----	-----	-----	100 uL

- Mezclara y pondrá en marcha el cronómetro
- Transferirá al tubo de lectura y leerá las absorbancias después de 1, 2 y 3 mins
- Determinará la  $\Delta$ Abs/min promedio de las lecturas.

✓ **LECTURA**

Longitud de Onda: 340nm

Blanco: Agua

✓ **CÁLCULOS**

$\Delta$ Abs/min x factor (1745) = U/L

✓ **VALORES DE REFERENCIA**

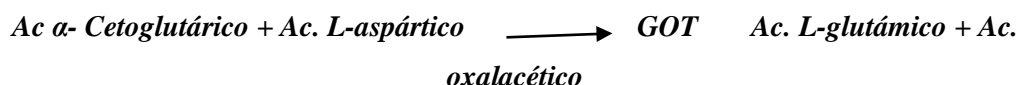
**Hombres:** menor o igual a 37 U/L

**Mujeres:** menor o igual a 31 U/L

#### D. CUANTIFICACIÓN SÉRICA DE ALANINA AMINO TRANSFERASA Y TRANSAMINASA GLUTÁMICO PIRÚVICA

- Alanina Amino Transferasa (ALT) o Transaminasa Glutámico Pirúvica
- LINEA COMERCIAL: QCA
- MÉTODO: Cinético
- ✓ **FUNDAMENTO**

La enzima GOT cataliza la siguiente reacción:



#### ✓ **PREPARACIÓN DEL REACTIVO DE TRABAJO**

Los reactivos están listos para su uso. En caso de que se quiera trabajar como monoreactivo, mezclar las cantidades deseadas manteniendo la proporción de 4 partes del Reactivo A (disol de enzimas) más 1 parte del Reactivo B (sustrato líquido).

#### ✓ **MUESTRA**

Suero. Utilizará muestras exentas de hemólisis. Los sueros mantenidos a 2-8°C, pierden aproximadamente el 10% de actividad a los 3 días.

#### ✓ **PROCEDIMIENTO**

- Atemperara el reactivo de trabajo y llevara el instrumento a la temperatura demedición

	BLANCO	ESTANDAR	POOL	SC I	SC II	MUESTRA 1
Reactivo de trabajo	1000 uL	1000 uL	1000 uL	1000 uL	1000 uL	1000 uL
Pool	-----	-----	100 uL	-----	-----	-----
SC I	-----	-----	-----	100uL	-----	-----
SC II	-----	-----	-----	-----	100 uL	-----

Muestra 1	-----	-----	-----	-----	-----	100 uL
-----------	-------	-------	-------	-------	-------	--------

- Mezclar y pondrá en marcha el cronómetro
- Transferir al tubo de lectura y leer las absorbancias después de 1, 2 y 3 mins
- Determinar la  $\Delta\text{Abs}/\text{min}$  promedio de las lecturas.

✓ **LECTURA**

Longitud de Onda: 340nm

Blanco: Agua

✓ **CÁLCULOS**

$\Delta\text{Abs}/\text{min} \times \text{factor (1745)} = \text{U/L}$

✓ **VALORES DE REFERENCIA**

**Hombres y Mujeres:** Hasta 40 UI/L

**E. PROTEINA C REACTIVA (PCR)**

✓ **PROPÓSITO:**

- Detección cualitativa y semicuantitativa in vitro de PCR (Proteína C Reactiva) en suero humano.
- La PCR-Látex es una técnica de aglutinación en porta para la detección cualitativa y semicuantitativa de PCR en suero humano. Las partículas de látex recubiertas con anticuerpos anti-PCR humana son aglutinadas por moléculas de PCR presentes en la muestra del paciente.

✓ **MUESTRA REQUERIDA:**

- Suero, 5mL de sangre sin anticoagulante de preferencia será tomada en ayunas (para obtener de 2 a 3 mL de suero).

✓ **PROCEDIMIENTO:**

- Centrifugar la sangre a 2,500 rpm durante 5 minutos.
- Separar los sueros del paquete globular.
- Llevar los reactivos y las muestras a temperatura ambiente.

✓ **Prueba Cualitativa:**

- Mezclar las suspensiones cuidadosamente antes de su uso.
- Colocar una gota de muestra en los 3 círculos y una gota de cada control positivo y negativo en su respectivo círculo.
- Colocar sobre cada muestra o control una gota de reactivo.
- Mezclar con palillos descartables por separado y esparcir el líquido sobre el área completa de cada círculo.
- Colocar la lámina en un rotador de 80 a 100 rpm durante 2 minutos.
- Leer los resultados bajo luz artificial inmediatamente.
- Examine macroscópicamente la presencia o ausencia de aglutinación.

✓ **Prueba Semicuantitativa:**

- En caso de obtener resultados positivos hacer determinación semicuantitativa en lámina:
- Colocar en seis círculos 50  $\mu$ L. de solución salina 0.85% y adicionar en el primer tubo 50  $\mu$ L de muestra.
- Hacer diluciones seriadas en base en los siguientes círculos, de modo de obtener las siguientes diluciones: 1:2, 1:4, 1:8, 1:16, 1:32 y 1:64.
- Continuar el procedimiento como se describe en la prueba cualitativa, empleando cada dilución como muestra.
- Leer macroscópicamente la presencia o ausencia de aglutinación.
- Reportar la última dilución en la que se observe aglutinación.

✓ **FUENTES DE ERROR:**

- Leer la reacción después del tiempo estipulado.
- Rotación inadecuada.

- Reactivos vencidos o deteriorados.
- No homogenizar el reactivo antes de usarlos.
- No llevar a temperatura ambiente los reactivos.

✓ **FORMA DE REPORTE**

**POSITIVO:**

- Cuando se observa aglutinación macroscópica y reportar última dilución en la que se observa aglutinación.
- Se observa reacción de aglutinación en la prueba cualitativa se procede a realizar la prueba semicuantitativa Se califica el título desde el menor hasta el más alto Título: inversa de la máxima dilución a la que se produce aglutinación visible macroscópicamente.
- La concentración aproximada de PCR en la muestra puede ser calculada por la fórmula siguiente:  
$$\text{PCR (mg/l)} = \text{Título} \times \text{Sensibilidad de la reacción (6 mg/l)}$$
Ejemplo: la muestra presenta un título de 1:2. Su concentración de PCR es de  $2 \times 6 = 12 \text{ mg/l}$ .
- En las pruebas semicuantitativa si el resultado es Reactivo debe reportarse la última dilución en la que se observa reacción.

**NEGATIVO:** Cuando no se observa aglutinación.

**F. RECUENTO DE LEUCOCITOS/ GLOBULOS BLANCOS**

✓ **PROPÓSITO**

- Evaluará la cantidad de células nucleadas que se encuentran en la muestra de sangre (leucocitos y eritroblastos).

✓ **MUESTRA REQUERIDA**

- 2-3 mL de sangre venosa con EDTA o sangre capilar.

✓ **MATERIALES Y REACTIVOS**

- Tubos de 12x75 mm.



- Cámara de Neubauer.
- Laminilla para cámara de Neubauer.
- Pipeta automática de 20  $\mu$ L.
- Puntas plásticas.
- Guantes descartables.
- Gradillas para tubos.
- Ácido acético glacial al 3%.

✓ **EQUIPO**

- Microscopio.
- Co manual.
- Agitador.

✓ **PROCEDIMIENTO (Técnica en tubo):**

- Colocará 0.4 mL de ácido acético glacial al 3% en un tubo 12x75mm.
- Mezclar perfectamente la sangre, y tomar exactamente 20  $\mu$ L con pipeta automática. Y colocarla en el tubo que contiene el ácido acético glacial al 3 % lo que hace una dilución de la sangre 1:20.
- Mezclar por un mínimo de 2 minutos.
- Dispensara con pipeta automática o con capilar la dilución en el borde de la laminilla para cámara Neubauer.
- Esperar 3 - 5 minutos Para que las células se estabilicen.
- Luego se procede a contar los glóbulos blancos en el microscopio con el objetivo 10x y con poca luz en las dos áreas primarias opuestas de la cámara, contar las células que aparecen. Cuando el trabajo no es excesivo se cuentan las cuatro áreas primarias para tener un dato más exacto.
- En caso de una leucopenia de menos de 1,000 leucocito/mm<sup>3</sup>, la dilución se hace 1:10.

- En caso de una leucocitosis de más de 30,000 leucocito/mm<sup>3</sup>, la dilución se hace 1:200 con diluyente de leucocitos.

✓ **CALCULOS Y RESULTADOS**

Para los cálculos se calcula el factor:

$$F = Fd \times V$$

Fd Factor de dilución 1/20

V volumen de la cámara = (A X h)

$$= (1 \text{ mm}^2 \times 4) \times 0.1 \text{ mm}$$

$$= 0.4 \text{ mm}^3$$

$$\begin{aligned} F &= 1/20 \times 0.4 \text{ mm}^3 \\ F &= 21 / 0.4 \text{ mm}^3 \\ F &= \mathbf{50 \text{ mm}^3} \end{aligned}$$

Ejemplo:

Si se contó un promedio de 143 glóbulos blanco a este valor se multiplica el factor:

Para convertir de mm<sup>3</sup> a litro:

$$GR = 143 \text{ células} \times 50 \text{ mm}^3$$

$$GR = 7507 \text{ cel} / \text{mm}^3$$

$$7507 \frac{\text{cel}}{\text{mm}^3} \times \frac{1 \text{ mm}^3}{1 \mu\text{L}} \times \frac{1 \mu\text{L}}{10^{-6} \text{ L}} = 7.5 \times 10^9 \text{ cel} / \text{L}$$

✓ **FORMA DE REPORTE:**

- Reportar el número de leucocitos contados en las dos áreas opuestas de la cámara y reportar por mm<sup>3</sup>.
- Cuando la dilución es 1:20 el número de leucocitos contados en las dos áreas primarias opuestas de la cámara se multiplica x 100 = N° de leucocitos/mm<sup>3</sup>, y se multiplicará por 50 si se cuentan 4 área primarias.
- Cuando la dilución es 1:10 el factor por el cual se multiplican los leucocitos, será 50 si se cuentan dos áreas primarias opuestas y será 25 si se cuentan 4 áreas primarias.
- Cuando la dilución es 1:200 y se cuenta toda el área central, el factor será 2,000.

- Cuando en una fórmula diferencial se obtienen más de 10 eritroblastos por 100 células blancas contadas, se hará la siguiente corrección, debido a que el líquido de dilución de los leucocitos no destruye el núcleo de los eritroblastos y cuando se efectúa el recuento se cuenta como si fueran leucocitos.

Corrección:  $N^{\circ}$  de células contadas en cámara  $\times 100 = N^{\circ}$  leucocitos verdaderos

**100 +% de eritroblastos contados**

- ❖ Si en una fórmula diferencial salieron 80% de eritroblastos, en realidad se han contado 180 células nucleadas, luego de 180 células Nucleadas 80 son eritroblastos, en el número de leucocitos contados se obtendrá una cantidad -X de eritroblastos.
- ✓ **VALORES DE REFERENCIA**    **Recuento de leucocitos en adultos: 4000 a 11000 /mm<sup>3</sup>**

Anexo 2.

TÉCNICAS PRETRANSFUSIONALES DE LOS PACIENTES QUE RECIBIERON TRANSFUSIÓN DE PLASMA CONVALECIENTE COVID- 19

**TECNICA PARA LA DETERMINACION DE GRUPO SANGUINEO:**

**1. SISTEMA ABO Y ANTIGENO D DEL SISTEMA Rh-Hr, MEDIANTE LA TECNICA EN TUBO**

• **OBJETIVO**

Describir utilizando términos sencillos, el procedimiento a seguir para la determinación del grupo sanguíneo en el sistema ABO y del antígeno D en el sistema Rh-Hr, mediante la técnica de aglutinación en tubo.

• **ALCANCE**

Se efectua la determinación del grupo sanguíneo sistema ABO y del antígeno D del sistema Rh en tubo, a todas los hemocomponentes y receptores que solicitaran pruebas de compatibilidad PRE TRANSFUSIONALES, aun cuando se realice la técnica en placa.

• **LOCALES, EQUIPOS, MATERIAL Y REACTIVOS**

a) LOCALES

- Ambiente con mesones resistentes hechos de material apropiado para soportar sustancias químicas
- Ambiente con mesones contruidos para soportar el peso de los equipos y estar exentos de vibraciones, hechos con material resistente a sustancias químicas sin corroerse.
- Iluminación con luz natural o artificial y con ventilación adecuada.
- Las tomas de corriente deberán estar alejadas de piletas de lavado.
- Dispensador de jabón líquido bactericida, y un secador automático de manos, así también un dispensador de papel absorbente por si ocurrieran derrames.
- Un extinguidor por si ocurriera algún incendio.
- Basureros tanto para desechos infecciosos con bolsa roja, desechos comunes con bolsa negro y para desechos químicos bolsa de color azul.

b) EQUIPOS.-

- Centrifuga de tubos
- Rhesuscopio
- Baño maria a 37 °C
- Reloj cronometro

c) MATERIAL.-

- Gradilla
- Tubos de ensayo de vidrio
- Micropipetas de 50ul
- Tips
- Porta tips
- Marcador indeleble para tubos
- Bolígrafo negro y rojo, cuaderno de registro de inmunohematologia
- Guantes desechables
- Recipiente con solución de hipoclorito de sodio al 1%

d) REACTIVOS.-

- Reactivo hemoclasificador de origen monoclonal IgM Anti-A
- Reactivo hemoclasificador Anti-B
- Reactivo hemoclasificador Anti-AB
- Reactivo hemoclasificador IgM policlonal Anti-D (Rh)blend
- Reactivo Rhesus control
- Solución salina Fisiologica al 0,9%

• **PRINCIPIO DEL PROCEDIMIENTO**

El principio del procedimiento se basa en el proceso de aglutinación que se desarrolla en dos etapas primera, combinación del anticuerpo (reactivos hemoclasificadores Anti-A, Anti-B, Anti-AB, Anti-D y Rhesus control) con el antígeno (muestra de sangre del donante y/o receptor) y segunda, aglutinación propiamente dicha de los hematíes recubiertos de anticuerpo gracias al proceso de centrifugación.

- **PROCEDIMIENTO**








1. Separar el plasma de los hematíes mediante centrifugación 5 min a 2.500 rpm.
2. Lavar los hematíes mediante tres ciclos de lavado 3 minutos a 2.500rpm
3. Preparar una suspensión de eritrocitos lavados al 5% en SSF al 09%, de cada una de las muestras a testar.
4. Identificar 5 tubos de ensayo de vidrio marcados como A, B, AB, D y control D
5. Dispensar 50ul de la suspensión de eritrocitos al 5% a cada uno de los tubos.
6. Dispensar 50ul del reactivo hemoclasificador a los tubos, teniendo en cuenta el orden anti-A, anti-B, anti-AB, Anti-D y Rhesus control
7. Centrifugar los tubos a 1000rpm por 60 segundos, resuspender el botón de eritrocitos e interpretar los resultados sobre el rhesuscopio.
8. En caso de presentar una aglutinación débil, incubar en baño maria a 37°C durante 15 minutos.
9. Centrifugar nuevamente e interpretar los resultados.

- **INTERPRETACION DE RESULTADOS**

- GRUPO A: Evidencia de aglutinación de 1+a4+ con el suero anti-A y anti- AB
- Y ausencia de aglutinación con el suero anti-B
- GRUPO B: Evidencia de aglutinación de 1+a4+ con el suero anti-B y anti-AB
- Y ausencia de aglutinación con el suero anti-A
- GRUPO AB: Evidencia de aglutinación de 1+ a4+ con el suero anti-A, anti-B y Anti-AB
- GRUPO O: Ausencia de aglutinación con el suero anti-A, anti-B, y anti-AB
- Rh D POSITIVO Evidencia de aglutinación de 1+ a 4+ con el suero anti-D y ausencia de aglutinación con el control Rhesus.
- Rh D NEGATIVO Ausencia de aglutinación con el suero anti-D, y con el control Rhesus.

• **INTERPRETACION**

INTERPRETACION			GRUPO
ANTI A	ANTI B	ANTI AB	
-	-	-	O
+	-	-	A
-	+	+	B
+	+	+	AB

	Grupo A	Grupo B	Grupo AB	Grupo O
Sangre roja célula				
Anticuerpos			Ningunos	
Antígenos	A antígeno	B antígeno	A y B antígeno	No antígenos

• **CONTROL DE CALIDAD**

1. Controlar la velocidad de centrifugación
2. Efectuar el control de calidad diario de los reactivos hemoclasificadores
3. Efectuar la prueba inversa, confirmatoria o sérica con células de fenotipo conocido A, B y O.
4. Trabajar siempre con sangre anticoagulada, descartar la muestra si esta coagulada, tomar nueva muestra en caso de los receptores.
5. Utilizar siempre el reactivo Rhesus como control de auto aglutinación especialmente si se utilizan anti-D de alta concentración proteica.
6. NOTA.-Los tubos de ensayo con muestras sanguíneas se guardaran a temperatura ambiente durante 24 hrs para cualquier reclamo o necesidad de repetir la determinación.

## 2. TECNICA PARA LA DETERMINACION DEL GRUPO SANGUINEO: SISTEMA ABO, TECNICA INVERSA DE AGLUTINACION EN TUBO (DETERMINACION DE AGLUTININAS)

- **OBJETIVO**

Describir, utilizando términos sencillos, el procedimiento a seguir para la determinación del grupo sanguíneo en el sistema ABO, mediante la técnica inversa sérica o confirmatoria de aglutinación en tubo.

- **ALCANCE**

Se efectúa la determinación del grupo sanguíneo sistema ABO inversa en tubo a todos los hemocomponentes y receptores, durante el protocolo de las pruebas de compatibilidad PRE TRANSFUSIONALES del Hospital Municipal Cotahuma.

- **LOCALES, EQUIPOS, MATERIAL, REACTIVOS**

a) LOCALES

- Ambiente con mesones resistentes hechos de material apropiado para soportar sustancias químicas
- Ambiente con mesones contruidos para soportar el peso de los equipos y estar exentos de vibraciones, hechos con material resistente a sustancias químicas sin corroerse.
- Iluminación con luz natural o artificial y con ventilación adecuada.
- Las tomas de corriente deberán estar alejadas de piletas de lavado.
- Dispensador de jabón líquido bactericida, y un secador automático de manos, así también un dispensador de papel absorbente por si ocurrieran derrames.
- Un extinguidor por si ocurriera algún incendio.
- Basureros tanto para desechos infecciosos con bolsa roja, desechos comunes con bolsa negra y para desechos químicos bolsa de color azul.



b) EQUIPOS.-

- Centrifuga de tubos
- Rhesuscopio
- Baño maria a 37 °C
- Reloj cronometro

c) MATERIAL.-

- Gradilla
- Tubos de ensayo de vidrio
- Micropipetas de 50ul, 100ul
- Tips
- Porta tips
- Marcador indeleble para tubos
- Bolígrafo negro y rojo, cuaderno de registro de inmunohematologia
- Guantes desechables
- Recipiente con solución de hipoclorito de sodio al 1%

d) REACTIVOS.-

- Solución salina isotónica (SSI) al 0,9%
- Células de fenotipo conocido A; B y O preparadas en suspensión al 5% en solución salina isotónica al 0,9 %

- PRINCIPIO DEL PROCEDIMIENTO

El principio del procedimiento se basa en el proceso de aglutinación que se evidencia debido a que existen de manera regular las aglutininas anti A y anti-B, activas a 37°C en personas cuyos hematíes carecen de los correspondientes antígenos y que se evidencian al poner en contacto el suero o plasma con las células de fenotipo conocido.

- **PROCEDIMIENTO**

- **PREPARACION DE LA SUSPENSIÓN DE ERITROCITOS DE FENOTIPO CONOCIDO A, B, O**

1. Recolectar 6 segmentos de tubuladuras de bolsas de sangre, 2 segmentos por grupo sanguíneo conocido (A; B, O).
2. Juntar el contenido de los segmentos del mismo grupo en tres tubos de ensayo correctamente identificados con A; B y O
3. Proceder a 3 lavados consecutivos con solución salina isotónica al 0.9%, cada uno de 3 minutos a 2500rpm.
4. Luego del ultimo lavado proceder a preparar una suspensión al 5% con solución salina fisiológica al 0.9%
5. Colocar las suspensiones en frascos goteros estériles, correctamente identificados señalando la fecha de preparación.
6. Las células serán viables hasta las 72 horas, mientras no se evidencie proceso de hemolisis.

- **DETERMINACION DEL GRUPO SANGUINEO INVERSO**

1. Separar las muestras de sangre del donante, receptor para identificar el grupo sanguíneo inverso (suero o plasma) mediante la centrifugación de 5 minutos a 2500 r.p.m.
2. Identificar 2 tubos de ensayo de vidrio con la denominación alfa beta y un tubo O control
3. Dispensar 100ul de suero en cada tubo.
4. Dispensar 50ul de las células de fenotipo conocido (A y B) a los tubos correspondientes (alfa y beta), y 50ul de células O al tubo O control.
5. Homogeneizar la mezcla, centrifugar 1 minuto a 1000 rpm.
6. Resuspender el botón de eritrocitos e interpretar los resultados.

- **INTERPRETACION DE RESULTADOS**

GRUPO A: Evidencia de aglutinación con las células del grupo B únicamente.

GRUPO B: Evidencia de aglutinación con las células del grupo A únicamente.

GRUPO AB: Ausencia de aglutinación con las células A y B

GRUPO O: Evidencia de aglutinación con las células A y B

NOTA.- En el tubo de células O, NO DEBE EVIDENCIARSE AGLUTINACION, para que la prueba pueda ser considerada válida.

- **CONTROL DE CALIDAD**

1. Controlar el tiempo de incubación
2. Controlar la velocidad de centrifugación
3. Efectuar el control de calidad diario de las suspensiones de células de fenotipo conocido.
4. Utilizar las células de fenotipo conocido 0, como control negativo de aglutinación.

- **NOTA**

Los tubos de ensayo con muestras de suero se guardaran a temperatura ambiente durante 24 hrs para cualquier reclamo o necesidad de repetir la determinación

### **3. TECNICA PARA LA DETERMINACION DE COMPATIBILIDAD**

DONANTE – RECEPTOR LADO MENOR

- **OBJETIVO**

Describir, utilizando términos sencillos, el procedimiento a seguir para la realización de las pruebas de compatibilidad Lado Menor.

- **ALCANCE**

Se efectuaran las pruebas de compatibilidad a todas las muestras de pacientes que requieran transfusión sanguínea y/o hemocomponentes del Hospital Municipal Cotahuma.

- **LOCALES, EQUIPOS, MATERIAL, REACTIVOS**

a) Locales.-

- Ambiente con mesones resistentes hechos de material apropiado para soportar sustancias químicas y estar exentos de vibraciones, hechos con material resistente a sustancias químicas sin corroerse.

- Iluminación con luz natural o artificial y con ventilación adecuada.
- Dispensador de jabón líquido bactericida, y un secador automático de manos, así también un dispensador de papel absorbente por si ocurrieran derrames.
- Un extinguidor por si ocurriera algún incendio.
- Basureros tanto para desechos infecciosos con bolsa roja, desechos comunes con bolsa negro y para desechos químicos bolsa de color azul.

b) Equipos.-

- Centrifuga de tubos
- Rhesuscopio
- Timer (reloj cronometro)
- Baño maria con control de temperatura

c) Material.-

- Gradilla
- Tubos de ensayo de vidrio
- Micropipetas de 50ul , 100ul
- Tips, porta tips
- Pipetas de Pasteur
- Marcador indeleble para tubos
- Bolígrafo negro y rojo, cuaderno de registro de inmunohematologia
- Guantes desechables
- Recipiente con solución de hipoclorito de sodio al 1%

d) Reactivos.-

- Solución salina isotónica al 0,9%
- Antiglobulina humana Poliespecifica
- Albumina sérica al 22%
- Solución de LISS

- **PRINCIPIO DEL PROCEDIMIENTO**

En la prueba cruzada menor se mezclan los hematíes del receptor con el plasma de la unidad proveniente del donante y la mezcla se incuba a 37°C en baño maría con el potenciador (LISS o albumina ) por 10 o 20 minutos, después del periodo de incubación los hematíes se lavan para eliminar las inmunoglobulinas que no han sido fijadas por los hematíes y se añade el reactivo de COOMBS.

La existencia de aglutinación indica que algún anticuerpo del suero se ha unido a los hematíes, entonces diremos que la prueba cruzada es INCOMPATIBLE.

La no existencia de aglutinación significa que no hay aloanticuerpos eritrocitarios en el suero y consideramos COMPATIBLE la prueba cruzada.

- **PROCEDIMIENTO**

a) Rotular dos tubos de ensayo, uno con la denominación -m|| además del número de la unidad que está siendo testada y el segundo con la denominación AC (Auto Control) y las iniciales o nombre del receptor.

En el caso de trabajar con dos potenciadores de reacción se tendría un tercer tubo identificado como m, el número de la unidad y la inicial del potenciador utilizado.

b) Dispensar 100 uL del plasma de la unidad a transfundir, en el tubo marcado m además de 50 uL de la suspensión al 5% de los hematíes del receptor.

c) Dispensar 100 ul del suero del receptor y 50 ul de sus hematíes en suspensión al 5% en el tubo marcado AC.

d) Centrifugar inmediatamente a 1000 rpm durante un minuto y proceder a la lectura con ayuda de la fuente luz del rhesuscopio, en caso de ser positiva la reacción de aglutinación, implicaría incompatibilidad del sistema ABO, o la presencia de anticuerpos irregulares en plasma del componente a transfundir contra antígenos presentes en la membrana de los hematíes del receptor.

En este caso, se procede de inmediato a seleccionar otra unidad para empezar nuevamente el procedimiento de la prueba cruzada.

e) En caso de que no exista evidencia de aglutinación y la unidad presumiblemente sea compatible hasta este momento, se continúa con la fase térmica en la que se requiere incorporar un potenciador de reacción de acuerdo a las siguientes posibilidades:

- Si se contara con ASB 22%, dispensar dos gotas del reactivo directamente del frasco que cuenta con gotero tanto al tubo de ensayo marcado como -m ALBUMINA|| como al tubo AUTO CONTROL y proceder a incubar en Estufa de Incubación a 37°C (cubriendo la parte superior del tubo con papel parafinado) o en Baño María a 37°C durante 15-20 minutos, a no ser que el fabricante del reactivo indicara alguna variación a este tiempo.
- Si se contara con LISS, dispensar dos gotas (100 uL) del reactivo tanto al tubo de ensayo marcado como -m LISS|| como al tubo AUTOCONTROL y proceder a incubar en Estufa de Incubación a 37°C (cubriendo la parte superior del tubo con papel parafinado) o en Baño María a 37°C durante 10 minutos, a no ser que el fabricante del reactivo indicara alguna variación a este tiempo. En casos de requerirse transfusiones inmediatas, el tiempo de incubación puede reducirse a 5 minutos.
- También es válido, preparar una suspensión de los hematíes del receptor al 5% directamente en LISS, en un tubo rotulado como m con el número de la unidad y la letra -L|| de LISS, se dispensan 50 uL de dicha suspensión de hematíes y 100 uL del componente sanguíneo que contiene plasma a transfundir y se procede a la incubación respetando los tiempos establecidos por el fabricante del reactivo.

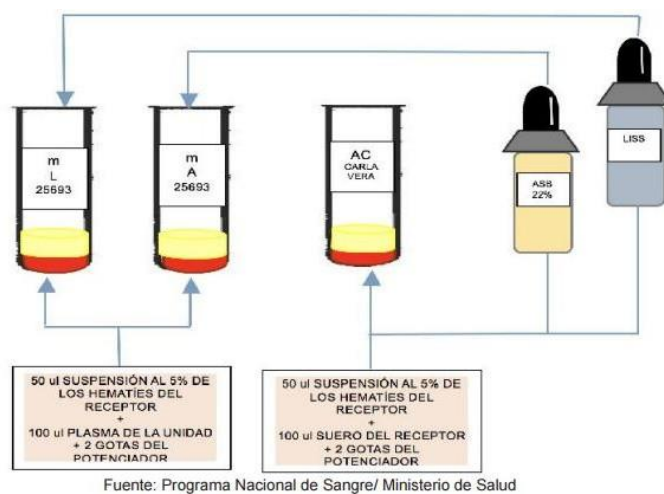


Figura 13. Explicación de la realización de la Técnica para la determinación de la Prueba Cruzada Lado Menor.

- f) Culminado el tiempo de incubación, centrifugar inmediatamente a 1000 rpm durante un minuto y proceder a la lectura con ayuda de la fuente de luz del rhesuscopio, en caso de existir aglutinación implicaría incompatibilidad, habría que seleccionar otra unidad y empezar el procedimiento nuevamente.
- g) Siendo negativa la presencia de aglutinación, y presumiblemente compatible la unidad hasta este momento, se procede con la siguiente fase de la prueba.
- h) Realizar tres lavados de 3 minutos a 2.500 rpm, con SSFE o SSFE tamponada con PBS, después del último lavado, en el que se debe eliminar al máximo la solución salina realizando la maniobra de volcar los tubos sobre papel absorbente, dispensar 2 gotas del reactivo de Coombs a los tubos de ensayo que podrán ser uno o dos según se utilizó uno o dos potenciadores de reacción y al tubo AUTOCONTROL para luego centrifugar un minuto a 1000 rpm.
- i) Proceder a la lectura con ayuda de la fuente luz del rhesuscopio; no debiendo existir aglutinación en ninguno de los tubos, para que la unidad sea COMPATIBLE, sin embargo, para realizar la aseveración se debe continuar con el siguiente paso.
- j) Dispensar 50 ul de las Células Control de Coombs a todos los tubos de ensayo y centrifugar inmediatamente a 1000 rpm durante un minuto procediendo a realizar la lectura con ayuda de la fuente luz del rhesuscopio.

El resultado debe ser positivo después de la adición de las células control de Coombs para validar los resultados de la prueba.

- **INTERPRETACIÓN DE REESULTADOS**

- Si la prueba de antiglobulina muestra AGLUTINACION, se interpreta como positiva, significa que existe INCOMPATIBILIDAD con la unidad.
- Si la prueba de antiglobulina NO muestra AGLUTINACION, se interpreta como COMPATIBLE con la unidad.

## Anexo 3

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

#### Consentimiento Informado para el Tratamiento de COVID-19 con Plasma Autoinmune

##### **1. Información sobre la enfermedad**

A usted/su hijo/familiar le diagnosticaron enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). La enfermedad se transmite a través del contacto cercano con secreciones respiratorias de personas infectadas. Algunos de los síntomas de la enfermedad incluyen fiebre, tos, malestar torácico, sensación de falta de aire. En ocasiones la enfermedad puede ser bastante grave con una alta mortalidad. Actualmente, no existe ningún medicamento que haya sido aprobado en seres humanos, por lo que no tenemos medicamentos ni vacunas para tratar o prevenir COVID-19. Solo se han establecido algunas medidas de prevención primaria centradas en evitar el contacto directo con personas infectadas con el virus. Las personas que se recuperan de COVID-19 lo hacen porque su sangre contiene sustancias que son capaces de combatir esta enfermedad. Esta habilidad habitualmente permanece de por vida. Estudios iniciales demostraron que los pacientes con COVID-19 podrían mejorar de forma más rápida si son tratados con el plasma (parte líquida de la sangre) de personas que superaron la enfermedad.

##### **2. ¿Qué te estamos preguntando?**

Le preguntamos si usted/su hijo/familiar consideraría recibir como tratamiento el plasma de alguien que se haya recuperado de COVID-19. Este plasma contiene sustancias que podrían mejorar las posibilidades de recuperación de usted/su hijo/familiar. No sabemos si este tratamiento lo ayudará o no, sin embargo estudios preliminares realizados en China demostraron que pueden ser efectivos.

##### **3. ¿Qué se le pedirá si acepta recibir este tratamiento?**

Usted/su hijo/familiar recibirá el plasma (porción líquida de la sangre) recolectado de una persona que se recuperó de COVID-19. Se administrará en una de sus venas, utilizando una aguja estéril y descartable, y se le administrará en el transcurso de aproximadamente una hora, en una cantidad aproximada de 200-500 ml de plasma. Debido a que esta terapia está siendo recientemente probada, nos gustaría aprender lo más posible sobre sus efectos en los seres humanos. Por lo tanto, registraremos información acerca de usted y su respuesta al tratamiento.

##### **4. ¿Puedo cambiar de opinión después de decir "Sí"?**

Sí, puede cambiar de opinión en cualquier momento. Si desea interrumpir el tratamiento, solo comunique a su médico. Su decisión no le impedirá obtener la atención habitual que todos los pacientes reciben en este centro y continuará con los protocolos médicos.

##### **5. ¿Cuál es el beneficio de recibir este tratamiento?**



Anexo 4

PLANILLA DE RESULTADOS

**RESULTADOS DE PACIENTE CON COVID-19 TRATADO CON PLASMA CONVALECIENTE**

**DATOS GENERALES**

NOMBRE DEL PACIENTE:  EDAD (años):   
 PROCEDENCIA:  RESIDENCIA:  OCUPACIÓN:   
 N° HISTORIA CLÍNICA:  CENTRO HOSPITALARIO:

**DATOS DE DIAGNOSTICO**

FECHA DE DIAGNOSTICO:  METODO DIAGNOSTICO:

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS AL DIAGNÓSTICO**

Fiebre	<input type="checkbox"/>	Disnea	<input type="checkbox"/>
Congestión conjuntival	<input type="checkbox"/>	Nauseas/vómitos	<input type="checkbox"/>
Cogestión nasal	<input type="checkbox"/>	Diarrea	<input type="checkbox"/>
Dolor de cabeza	<input type="checkbox"/>	Mialgias/artralgias	<input type="checkbox"/>
Dolor de garganta	<input type="checkbox"/>	Escalofríos	<input type="checkbox"/>
Producción de esputo	<input type="checkbox"/>	Otros (Especificar)	<input type="text"/>
Fatiga	<input type="checkbox"/>	.....	
Hemoptisis	<input type="checkbox"/>	.....	

**COMORBILIDADES**

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	<input type="checkbox"/>
Fibrosis pulmonar	<input type="checkbox"/>
Diabetes	<input type="checkbox"/>
Hipertensión arterial sistémica	<input type="checkbox"/>
Enfermedad coronaria	<input type="checkbox"/>
Insuficiencia cardíaca	<input type="checkbox"/>
Cáncer	<input type="checkbox"/>
Enfermedad renal crónica	<input type="checkbox"/>
Otras (Especificar)	<input type="text"/>

**DATOS DE LABORATORIO AL DIAGNOSTICO**

Hemoglobina (g/dl)		Glucemia (mg/dl)	
Glóbulos blancos (xmm <sup>3</sup> )		TGO (U/l)	
Segmentados (%)		TGP (U/l)	
Linfocitos (%)		Bilirrubinas totales (mg/dl)	
Plaquetas (xmm <sup>3</sup> )		LDH (U/l)	
T. de protrombina (seg)		Albúmina (g/dl)	
aPTT (seg)		Dímeros D (ug/ml)	
Creatinina (mg/dl)		Proteína C Reactiva	
NUS (mg/dl)		Procalcitonina	

**ESTUDIOS DE IMAGEN**

Describir conclusión diagnóstica

Radiografía de Tórax:
.....
.....
.....
TC de Tórax
.....
.....
.....

CLASIFICACION DE SEVERIDAD DEL CASO Leve  Moderado  Grave  Crítico

MANEJO INICIAL EN: Sala de Hospitalización  Terapia Intermedia  Terapia Intensiva

**INGRESO A UTI**

FECHA DE INGRESO:  MOTIVO DE INGRESO:   
 (Diagnostico)

VENT. MECANICA INVASIVA\*  VENT. MECANICA NO INVASIVA\*  OXIG. POR MEMBRANA EXTRAC.\*   
 DURACION (DIAS):  DURACION EN DIAS:  DURACION EN DIAS:

\* Debe contarse los días desde la administración de plasma convaleciente

COMPLICACION ADICIONALES EN UTI:   
 En caso de fallecimiento se debe registrar el diagnostico en hoja 3

FECHA DE ALTA DE UTI:  En caso de fallecimiento en UTI esta debe ser la fecha a registrarse

**MEDICACION RECIBIDA**

Antipiréticos  Antibióticos (Especificar)   
 Corticoides  Antivirales (Especificar)   
 Hidroxicloroquina  Otras (Especificar)   
 Inmunoglobulina EV   
 Interferón   
 Agentes vasopresores

**ADMINISTRACION DE PLASMA CONVALECIENTE COVID-19**

Fecha de administración de plasma: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
 Vol. de plasma (ml): \_\_\_\_\_ Tiempo de administración (min): \_\_\_\_\_  
 Títulos de anticuerpos anti-SARS-CoV2 en plasma (Si se dispone) \_\_\_\_\_

REACCIONES ADVERSAS A LA TRANSFUSION		
Reacción febril	TRALI	
Reacción alérgica/ anafiláctica	Reacción hemolítica	
Sobrecarga circulatoria	Otras	

**EVOLUCION DEL PACIENTE POSTERIOR A ADMINISTRACION DE PLASMA CONVALECIENTE COVID-19**

Remisión de la fiebre (Especificar día)  Remisión de la disnea (Especificar día)  Remisión de la tos (Día)   
 PaO2/FiO2 (Registrar cada 2 días)   
 SatO2 (Registrar cada 2 días)   
 Pun. SOFA cada 2 días (en UTI)   
 Rx Tórax días 7, 14 y 28 (Hallazgo principal)



