

Plasmaféresis terapéutica y fármacos biotecnológicos: experiencia clínica en pacientes con COVID-19 en Cuba

Therapeutic plasmapheresis and biotechnological drugs: Clinical experience in patients with COVID-19 in Cuba.

Idamis Fernández Jure¹ <https://orcid.org/0000-0003-3603-896X>

Armando David Caballero Font¹ <https://orcid.org/0000-0002-3393-7655>

Tania Crombet Ramos¹ <https://orcid.org/0000-0002-2550-7292>

Jorge Eduardo Berrio Águila¹ <https://orcid.org/0000-0002-2953-4642>

Carlos Hidalgo Mesa¹ <https://orcid.org/0000-0003-4705-4519>

¹Hospital Universitario “Arnaldo Milián Castro”, Villa Clara, Cuba.

* Correspondencia: jure@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: la experiencia del uso de la plasmaféresis terapéutica en enfermedades autoinmunes e inflamatorias permitió proponerla e indicarla en combinación con fármacos biotecnológicos en el paciente con COVID-19; enfermedad caracterizada por la liberación de citocinas no controlada que activa la respuesta proinflamatoria, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, eventos trombóticos y fallo multiorgánico.

Objetivo: describir los resultados del empleo de la plasmaféresis terapéutica combinado con los fármacos biotecnológicos cubanos en pacientes con empeoramiento de la enfermedad por COVID-19.

Metodología: se realizó la investigación durante la segunda oleada de pandemia de COVID-19 en el Hospital Militar “Manuel Fajardo Rivero” durante los meses marzo y abril del año 2021. El estudio de caso involucró a 16 pacientes mayores de 18 años de edad con reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa positivo al coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo, con deterioro de su estado clínico y de laboratorio que fueron sometidos a tratamiento de plasmaféresis y fármacos biotecnológicos cubanos: Itolizumab, Jusvinza, HeberFERON® e Intacglobin®.

Resultados: el 75% de los pacientes fueron clasificados potencialmente graves. La mitad de los enfermos recibió Itolizumab y al menos una sesión de plasmaféresis terapéutica. La respuesta fue favorable, el 100% negativizó la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa y el dímero D se normalizó con mayor rapidez, seguido de la proteína C reactiva. Se necesitaron menos sesiones de plasmaféresis para lograr la recuperación.

Conclusiones: la plasmaféresis terapéutica en pacientes con COVID-19 fue un tratamiento complementario y prometedor; combinado con los biofármacos cubanos fue innovador y necesario para reducir la carga inflamatoria-viral y lograr la recuperación del paciente con agravamiento clínico de su estado.

Palabras clave: COVID-19; plasmaféresis terapéutica; fármacos biotecnológicos

ABSTRACT

Esta revista está bajo una licencia Creative Commons Atribución/Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional — CC BY-NC 4.0

Introduction: The experience of using therapeutic plasmapheresis in autoimmune and inflammatory diseases allowed us to propose and indicate this therapy in combination with Cuban biotechnological drugs in patients with COVID-19; a disease characterized by the uncontrolled release of cytokines that activate the proinflammatory response, acute respiratory failure syndrome, thrombotic events and multiorgan failure.

Objective: To describe the results of the use of therapeutic plasmapheresis combined with Cuban biotechnological drugs in patients with worsening of COVID-19 disease.

Methodology: The research was carried out during the second wave of the COVID-19 pandemic at the "Manuel Fajardo Rivero" Army Military Hospital in Villa Clara, during the months of March and April 2021. Case study involving 16 patients over 18 years of age with positive PCR-RT for SARS-CoV-2, with deterioration in their clinical and laboratory condition who underwent plasmapheresis treatment and Cuban biotechnological drugs: Itolizumab, Jusvinza, HeberFERON® e Intacglobin®.

Results: 75% of the patients were classified as potentially serious. Half of the patients received Itolizumab and at least one therapeutic plasmapheresis session. The response was favorable, 100% had negative PCR-RT, and D-dimer normalized more quickly, followed by C - reactive protein. Fewer plasmapheresis sessions were needed to achieve recovery.

Conclusions: Therapeutic plasmapheresis in patients with COVID-19 was a complementary and promising treatment; combined with biopharmaceuticals, innovative and necessary to reduce the inflammatory and viral load and achieve the recovery of the patient with clinical worsening of his condition.

Keywords: COVID-19; therapeutic plasmapheresis; biotechnological drugs

Recibido: 05/08/2024 - Aprobado: 09/08/2024

INTRODUCCIÓN

El término plasmaféresis lo introdujeron, por primera vez, John Jacob Abel (1875-1938) y sus investigadores, que inventaron el llamado riñón artificial en 1914. En la década de los 50 del pasado siglo se logró impulsar notablemente esta técnica al diseñar un sistema de campana por centrifugación.⁽¹⁾

En la actualidad la aféresis terapéutica engloba un gran número de técnicas como la filtración y la centrifugación con un objetivo común: eliminar las sustancias dañinas consideradas responsables de una enfermedad; el plasma se retira y es reemplazado con solución coloide/cristaloides, albumina o plasma.⁽²⁾

A través de la historia se ha empleado el término plasmaféresis como sinónimo de recambio plasmático terapéutico y su uso es más habitual en la comunidad científica. En el presente trabajo se mantendrá el término plasmaféresis para referirse al procedimiento, que ha sido una técnica en constante desarrollo indicada para varias enfermedades autoinmunes o inflamatorias con resultados muy favorables.^(2,3)

La enfermedad de COVID-19 se caracteriza por un síndrome de liberación de citocinas con la producción, de forma rápida y sostenida, de citocinas pro-inflamatorias en la sangre de los pacientes. La liberación descontrolada/exacerbada de las citocinas provoca múltiples síntomas y signos, con alteración de la función de órganos, que puede llegar a ser grave y poner en peligro la vida del paciente, con fallo de múltiples órganos.⁽⁴⁾

El efecto benéfico de la plasmaféresis terapéutica se debe a la remoción de citocinas y otros mediadores inflamatorios, es decir, de las proteínas activas en el torrente sanguíneo que controlan la respuesta inmunitaria, filtran la sangre y la devuelven al paciente; al refuerzo de la inmunorregulación y a la mejoría de la función del sistema retículo-endotelial, como también a la acción de los fármacos biotecnológicos sobre subpoblaciones de células T.^(4,5)

Existe el precedente por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) y la Agencia del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos de la autorización del uso de emergencia de su sistema de aféresis Spectra, Terumo BCT Inc. y Marker Therapeutics AG, compañía con sede en ese país, líder en componentes sanguíneos, aféresis terapéutica y tecnologías celulares, y a Marker Therapeutics AG, empresa de diagnósticos y tratamientos con sede en Suiza. Todas ellas combinaron sus tecnologías con un enfoque innovador en el tratamiento potencial de los síntomas respiratorios graves causados por la COVID-19.^(6,7)

La plasmaféresis terapéutica durante la pandemia de COVID-19 se consideró un procedimiento eficaz para la recuperación más rápida de los pacientes, estadías más cortas en la Unidad de Cuidados Intensivos y menos tiempo con ventilación mecánica.⁽⁸⁾

La Industria Biofarmacéutica cubana garantizó la cobertura de medicamentos del protocolo establecido por el Ministerio de Salud Pública (MINSAP) para su uso en la COVID-19 como HeberFERON®, INTACGLOBIN®, Itolizumab y Jusvinza, varios productos en fase de desarrollo que fueron rápidamente reposicionados para su utilización en las diferentes etapas de la enfermedad. Los fármacos de la Biotecnología han contribuido a la disminución de pacientes graves y críticos.^(9,10,11)

Durante la segunda oleada de la pandemia hubo un incremento de la morbilidad y la mortalidad de pacientes graves con COVID-19 en la Provincia de Villa Clara y fue necesario tomar acciones para complementar los tratamientos establecidos en los protocolos, de ahí que la propuesta de la plasmaféresis terapéutica se presentó con el fin de minimizar el número de pacientes con respuesta insuficiente y agravamiento clínico que llevaron a pérdidas de vidas humanas.⁽¹²⁾

Se han publicado resultados que abordan la utilidad de la plasmaféresis y de los fármacos biotecnológicos en el beneficio de pacientes.

Debido a la experiencia en el manejo del enfermo por COVID-19 con agravamiento de su estado clínico y de laboratorio se decide describir el resultados del empleo del tratamiento combinado plasmaféresis-fármaco biotecnológico.

MÉTODOS

Se realizó la investigación durante la segunda oleada de pandemia COVID-19 en el Hospital Militar Docente “Manuel Fajardo Rivero” de la Ciudad de Santa Clara, Provincia de Villa Clara, durante los meses marzo y abril del año 2021.

El estudio de caso involucró a 16 pacientes mayores de 18 años de edad con reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (PCR-RT) positivo al coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), con deterioro de su estado clínico y de laboratorio, que fueron sometidos a tratamiento de plasmaféresis además de fármacos biotecnológicos cubanos: Itolizumab (anti-CD6), Jusvinza (CIGB 258), HeberFERON® (Interferón alfa 2b hu-rec+Interferón gamma hu-rec) e Intacglobin® Inmunoglobulina Humana Normal.

La fuente de información la constituyeron los expedientes clínicos en los que se registraron los datos clínicos de los enfermos, los resultados de los exámenes de laboratorios y la evolución clínica.

Las variables tratadas fueron

1. Sexo: femenino/masculino
2. Rangos de edad: grupo de pertenencia según la edad en años cumplidos en el momento de la investigación
3. Comorbilidades: hipertensión arterial (HTA), obesidad, psoriasis, diabetes mellitus, hipotiroidismo, artritis reumatoidea, asma bronquial y estatus epiléptico (NORSE)
4. Estado clínico: se asumió la decisión del Comité permanente de Expertos de la COVID-19, que distinguió dos grupos de estadio clínico del paciente grave:

- Graves: sintomáticos severos (graves y críticos -o ambos-)
 - Potencialmente graves: sintomáticos leves de alto riesgo y sintomáticos moderados de alto riesgo
5. Empleo de fármacos biotecnológicos: Itolizumab (anti-CD6), Jusvinza (CIGB 258), HeberFERON® (Interferón alfa 2b hu-rec+Interferón gamma hu-rec), Intacglobin® Inmunoglobulina Humana Normal
 6. Sesiones de plasmaféresis terapéutica: una, dos y cinco sesiones
 7. Marcadores inflamatorios: lactato deshidrogenasa (LDH), transaminasa glutámico pirúvica (TGP), transaminasa glutámico-oxalacética (TGO), dímero D, proteína C reactiva, resultado cualitativo del PCR-RT
 8. Medición de los marcadores: los marcadores fueron medidos antes del tratamiento, a las 48 y a las 72 horas del primer tratamiento y a las 24 horas del segundo, tercer, cuarto y quinto tratamiento cuando fue necesario.

Para cada paciente se diseñó un registro de trazabilidad que permitió recopilar toda la información antes y después de aplicada la plasmaféresis terapéutica y la frecuencia de las sesiones.

Procedimiento de la plasmaféresis terapéutica⁽³⁾

La plasmaféresis terapéutica es un procedimiento extracorpóreo en el que, a partir de la extracción de sangre total, se separa el plasma del resto de los componentes celulares con el objetivo de disminuir o eliminar determinadas sustancias dañinas que intervienen en la fisiopatología de la enfermedad; se ha indicado en enfermedades autoinmunes o inflamatorias.

En la presente investigación se emplearon la técnica de centrifugación por el sistema separador de células automatizado, marca HAEMONETICS PCS 2, procedente de los Estados Unidos de América, de flujo discontinuo o intermitente, los dispositivos kits desechables marca NIGALE, el anticoagulante citrato sódico y la dextrosa (ACD-A) y profilaxis con gluconato de calcio en ampulas de 10 ml. La dosis utilizada fue de 1,5 volúmenes de plasma tratado en cada sesión (con una duración aproximada de dos horas), con intervalo de 72 horas para las sesiones adicionales, según el escenario del caso clínico, hasta un total de cinco.

En el procedimiento de la plasmaféresis terapéutica la vía de acceso venoso fue periférica o central. La tasa de recambio entre tres a cinco ciclos, para un flujo de 60 a 80 ml. El volumen de reposición del plasma eliminado fue con soluciones cristaloides/coloidales o de albúmina al 5% según el caso.

Las soluciones de albúmina se infundieron a una velocidad de entre 80 y 90 ml/min y no se utilizó en ninguno de los casos el plasma fresco congelado (PFC). La concentración de citrato dextrosa fue de 0,8 g en 100 ml.

Fármacos biotecnológicos(13)

- Itolizumab (anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD6): indicado para el tratamiento de pacientes adultos confirmados de SARS-CoV2 que presenten enfermedad en condición crítica, grave o moderada con alto riesgo de agravamiento. Los pacientes deben estar hospitalizados en la sala convencional o en Unidades de Cuidados Intensivos y presentar sospecha de síndrome de liberación de citocinas. No se debe usar en pacientes que reciben otros medicamentos biológicos
- Jusvinza -péptido sintético inmunomodulador 814 (CIGB 258)-: fármaco de uso hospitalario para el tratamiento de los pacientes con la COVID-19 que presenten signos y síntomas de hiperinflamación. Solo se autoriza su uso en pacientes adultos
- HeberFERON® (Interferón alfa 2b hu-rec+Interferón gamma hu-rec): fármaco que combina los interferones alfa-2b y gamma, su uso se aprobó para el tratamiento de la COVID-19 en pacientes

hospitalizados. Esta formulación de ambos productos en proporciones sinérgicas en un solo vial tiene una mejor actividad biológica y logra un mayor efecto antiviral

- INTACGLOBIN® Inmunoglobulina Humana Normal: fármaco empleado en la atenuación de estados infecciosos causados por microorganismos, en graves infecciones generales bacterianas con complicaciones séptico-tóxicas, como complemento de la antibiótico-terapia y en los pacientes con COVID-19.

En los pacientes seleccionados para ser tratados con los fármacos biotecnológicos se evaluó su pertinencia en la ejecución contigua del procedimiento de plasmaféresis, las sesiones fueron determinadas por criterios del Comité de Expertos, a través del seguimiento de los resultados clínicos y de laboratorios (Figura 1).

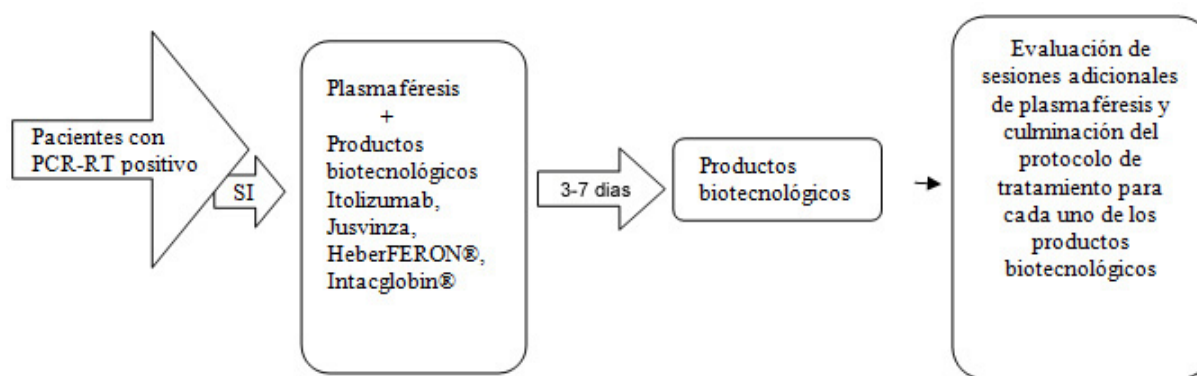


Fig. 1. Pauta de tratamiento con el procedimiento de la plasmaféresis terapéutica y los fármacos biotecnológicos en la investigación

Análisis y procesamiento estadístico de los datos

Se emplearon de la estadística descriptiva la frecuencia absoluta y la relativa de las variables cualitativas y la mediana para las cuantitativas. En la estadística inferencial pruebas no paramétricas de Wicolxon para muestra emparejadas. Para la interpretación de las pruebas de hipótesis se fijó un nivel de confiabilidad del 95% y se rechazó la hipótesis nula cuando la significación estadística del estadígrafo calculado fue menor de 0,05. Para el análisis de datos se utilizó el paquete estadístico IBM SPSS Statistic versión 25 (Statistical Package for Social Science). Los resultados se trabajaron con Microsoft Excel y se presentaron en tablas y figuras estadísticas

Consideraciones éticas generales de la investigación

El estudio fue presentado y aprobado por el Consejo Científico y el Comité de Ética de la Investigación en el Hospital Militar “Comandante Manuel Fajardo Rivero” de la Ciudad de Santa Clara y del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED-CENCEC).

Se procedió en correspondencia con los fundamentos y requisitos pautados por la Declaración de Helsinki en relación con los derechos inherentes a la investigación en seres humanos.⁽¹⁴⁾

En las indicaciones del tratamiento con plasmaféresis terapéutica se cumplió el principio de equidad, en el que se colegiaron, por decisión del Comité de Expertos permanentes de la COVID-19, los criterios de prioridad según las condiciones clínicas y los resultados de laboratorio en las reuniones operativas de entrega de guardia realizadas en el hospital. Además, se cumplieron los controles de la evolución clínica sin afectar la atención médica requerida con otros tratamientos antivirales, antibióticos, anticoagulantes y para las

comorbilidades subyacentes o intervenciones específicas requeridas como un elemento consecuente con los principios bioéticos del consentimiento de pertenecer a la investigación.

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

RESULTADOS

La Tabla 1 muestra que fueron estudiadas 16 personas con diagnóstico de COVID-19 con empeoramiento clínico y de laboratorio: siete eran mujeres (43,75%) y nueve hombres (56,25%). Doce pacientes tuvieron edades en el rango de 50 a 70 años (75%). La hipertensión fue la comorbilidad que prevaleció (15, 93,6%).

Tabla 1. Comorbilidades identificadas en los pacientes con COVID-19

Comorbilidades	No	Por ciento
Hipertensión arterial	15	93,75
Diabetes mellitus	5	31,25
Artritis reumatoidea	3	18,75
Obesidad	2	12,5
Psoriasis	1	6,25
Asma bronquial	1	6,25
Estatus epiléptico (NORSE)	1	6,25

Fuente: expedientes clínicos

Del total de pacientes 12 (75,0%) fueron valorados con estado clínico potencialmente grave. La mitad recibió tratamiento con Itolizumab y el 31,1% con Jusvinza. Ocho (50,0%) necesitaron una sesión de plasmaféresis terapéutica, siete (43,7%) dos sesiones y uno cinco sesiones. Estos datos aparecen registrados en la Tabla 2.

Tabla 2. Clínica y terapéutica con fármacos biotecnológicos cubanos y plasmaféresis en pacientes con COVID-19

Clínica y terapéutica		No	%
Estado clínico	Potencialmente grave	12	75,00
	Grave	4	25,00
Tratamiento con fármacos biotecnológicos cubanos	<u>Itolizumab</u>	8	50,00
	<u>Jusvinza</u>	5	31,25
	<u>HeberFERON® e INTACGLOBIN®</u>	1	6,25
	<u>HeberFERON®</u>	1	6,25
	<u>INTACGLOBIN®</u>	1	6,25
Sesiones de plasmaféresis terapéuticas	Una sesión	8	50,00
	Dos sesiones	7	43,75
	Cinco sesiones	1	6,25

Fuente: expedientes clínicos

En la Tabla 3 se muestra el efecto del tratamiento combinado con la plasmaféresis terapéutica y los fármacos biotecnológicos en los pacientes a través de los resultados en los marcadores inflamatorios antes y después de las sesiones de plasmaféresis en los pacientes graves y potencialmente graves.

Al inicio hubo un deterioro evidenciado por el resultado de los marcadores. Asimismo, la respuesta fue significativamente favorable en los 16 pacientes en los que fue negativa la totalidad de los PCR-RT después de la primera sesión. El dímero D alcanzó su valor de referencia normal con mayor rapidez, seguido de la proteína C reactiva, las enzimas hepáticas (TGP y TGO) y, por último, la LDH.

Tabla 3. Seguimiento de los marcadores inflamatorios en pacientes con COVID-19 en respuesta al tratamiento con plasmaféresis terapéutica

Estado clínico del paciente	MI	Antes del TPF ME (IC)	Primer TPF ME(IC)		p valor	Segundo TPF 24 horas	
			48 horas	72 horas			
Potencialmente grave	PCR-RT	Positivo	Negativo	Negativo	0,001	Negativo	
	Dímero D (UG/ml)	0,8 (0,7)	0,4 (0,7)	VN		VN	
	Proteína C reactiva	8,1 (2,9)	5,1 (0,7)	VN		VN	
	TGP (UI/l)	110,2 (37,1)	50,6 (7,9)	49 (11)		0,000	49(1)
	TGO (UI/l)	109,5 (59,9)	47,6 (5,5)	47 (2,7)		0,000	44(4)
	LDH (UI/l)	435,6 (92,7)	340,1 (48,1)	338,0 (48)		0,002	329,0 (7,5)
Grave	PCR-RT	Positivo	Negativo	Negativo	0,001	Negativo	
	Dímero D (UG/ml)	0,6 (0,1)	0,2 (0,8)	0,9 (0,8)		VN	
	Proteína C reactiva	8,6 (3,1)	6,9 (1,0)	4,0 (0,8)		0,030	VN
	TGP (UI/l)	56,2 (5,7)	97,7 (40,7)	86,0 (38,1)		0,003	50 (4,25)
	TGO (UI/l)	55,2 (7,0)	97,1 (56,9)	85,0 (48,8)		0,001	48,50 (1,75)
	LDH (UI/l)	377,1 (12,5)	413,6 (85,3)	396,0 (72,3)		0,003	363,5 (28,25)

VN: valor normal, MI: marcadores inflamatorios, ME (IC): mediana (intervalo inter-cuartílico), TPF: tratamiento de plasmaféresis
Valores de p <0,05 indican diferencias significativas entre los valores de los marcadores de los pacientes antes del tratamiento y después de las 48 y las 72 horas de aplicado.

Fuente: expedientes clínicos

DISCUSIÓN

A propósito de los resultados hubo correspondencia con los informes de la Provincia de Villa Clara en igual período, para el que el mayor por ciento de pacientes con COVID-19 fue para el sexo masculino (51,7%), mayores de 50 años y entre las comorbilidades la hipertensión arterial la más representativa. Varios autores declararon respecto al estado clínico y a la proporción de casos graves y críticos alrededor del siete y el 10%, con una mortalidad entre el uno y el 2%, cifras que varían según las diferentes áreas geográficas del mundo.^(15,16,17,18)

Por los referidos beneficios de los fármacos biotecnológicos cubanos (Itolizumab y Jusvinza) para enfermedades autoinmunes demostrados en estudios anteriores, como expresaron varios autores, estos medicamentos fueron utilizados en el manejo de la reacción inflamatoria severa y grave que produce la COVID-19.^(19,20,21,22)

También señalaron que el HeberFERON® (Interferón alfa 2b hu-rec+Interferón gamma hu-rec) y el Intacglobin® Inmunoglobulina Humana Normal fueron muy efectivos en el tratamiento de la enfermedad en

sus primeras etapas; resultados similares a los de la presente investigación. La Provincia de Villa Clara se sumó a los estudios para evaluar sus influencias en la recuperación de los pacientes con agravamiento.^(9,10,12)

Una investigación refiere la prescripción del tratamiento de la plasmaféresis terapéutica en pacientes con COVID-19 e informa una rápida mejoría clínica,⁽²²⁾ lo que coincide con los resultados de este trabajo.

En un estudio se encontró mejoría en los resultados de laboratorio después de la plasmaféresis terapéutica y pronta recuperación clínica en pacientes con poca respuesta al tratamiento convencional;^(20,21) sin embargo, se diferenció con la presente investigación en una pauta terapéutica que incluyó, como primer paso, la reducción de virulencia con terapia antirretroviral (remdesivir, lopinavir/ritonavir), como segundo la reducción de la producción de citocinas con terapia corticoides o tocilizumab y, finalmente, la eliminación de citocinas circulantes con plasmaféresis terapéutica.

SE recomienda la realización de una pauta de tratamiento de tres sesiones continuas diarias de plasmaféresis, con alto flujo por sesión, a una dosis de 6 l/h, durante siete días;⁽²³⁾ sin embargo, en el presente estudio se realizaron entre una y dos sesiones de plasmaféresis con un flujo adecuado por sesiones en el mayor por ciento de los pacientes tratados, que lograron una significativa recuperación clínica comprobada por los resultados de los marcadores de laboratorios, a través de una pauta de tratamiento que permitió mayor permanencia en sangre de los fármacos biotecnológicos.

En la opinión de otros autores⁽²⁴⁾ la acción de la plasmaféresis al reducir las citocinas inflamatorias modula la respuesta inmune del organismo y reduce el daño tisular que provoca la COVID-19 por el incremento de los marcadores inflamatorios; esta afirmación se asemeja con los resultados obtenidos en el presente estudio en relación a los marcadores inflamatorios, los que se recuperaron con menos sesiones de plasmaféresis y menor tiempo, resultado asociado al peso molecular de estos marcadores inflamatorios en el que el dímero D es el de menor peso y la LDH tiene mayor peso molecular.

El beneficio potencial de la plasmaféresis en los resultados clínicos y de laboratorio de los pacientes con COVID-19 se debió a que se utilizó antes de la aparición de la falla orgánica multisistémica,⁽²⁵⁾ como se realizó en la presente investigación.

La respuesta de los pacientes que se beneficiaron con la plasmaféresis terapéutica fue muy diversa, en dependencia de las individualidades, las que pusieron en evidencia las distintas maneras de responder a este tratamiento con diferencias en el número de sesiones para cada paciente según su estado clínico.

La respuesta clínica de los pacientes con COVID-19 al tratamiento combinado con plasmaféresis terapéutica y fármacos biotecnológicos fue favorable después de las 48 y las 72 horas del primer tratamiento, con resultados negativos al PCR-RT y la recuperación de los valores del laboratorio en los marcadores inflamatorios; no se adjudicaron reacciones adversas y los pacientes fueron egresados.

Similares resultados fueron declarados en varios estudios sobre la plasmaféresis terapéutica, la que ha desempeñado un papel exitoso en el agotamiento de inmunoglobulinas y complejos inmunes dañinos en un espectro diverso de enfermedades, incluso en la nueva enfermedad COVID-19; estos estudios postulan que la plasmaféresis terapéutica por el método de centrifugación es más efectiva que la filtración por membrana para eliminar moléculas de proteínas, sin límites de tamaño. Si bien las citocinas poseen un peso molecular susceptible de ser reducidas por plasmaféresis, su distribución extravascular y su tasa de producción potencialmente altas las convierten en solutos ideales para el agotamiento por plasmaféresis.^(25, 26)

En la actualidad aún no existe un tratamiento específico eficaz contra la enfermedad COVID-19, así lo afirmaron investigadores al estudiar una serie de casos, e indicaron un efecto beneficioso de la plasmaféresis terapéutica en la condición clínica y los marcadores inflamatorios, incluso si el número total de pacientes es pequeño, como se relacionó con la presente investigación, en la que los enfermos, independiente del estado ventilatorio, demostraron mejoría en los parámetros de oxigenación para el tercer día, después de la plasmaféresis.^(27,28)

Limitaciones

La plasmaféresis terapéutica es un procedimiento que no se puede realizar simultáneamente en varios pacientes porque demora varias horas y exige estrictos protocolos para la seguridad personal de los operadores y descontaminación de los equipos implicados en situaciones de urgencia y gravedad, como en la mencionada pandemia. La investigación se realizó con una pequeña muestra de pacientes en agravamiento de su estado clínico y resultados de laboratorio debido a la situación de emergencia y gravedad ocasionada por la pandemia de COVID-19 y en un corto período de tiempo. En este sentido, se considera fundamental resaltar que la calidad de los datos y el diseño riguroso del estudio compensan el tamaño de la muestra que, si bien es pequeña, el impacto potencial de los hallazgos en la mejora de la atención médica de los pacientes graves con la enfermedad fue significativo.

CONCLUSIONES

La plasmaféresis terapéutica en pacientes con COVID-19 fue un tratamiento complementario y prometedor; combinado con los biofármacos cubanos fue innovador y necesario para reducir la carga inflamatoria-viral y lograr la recuperación del paciente con agravamiento clínico de su estado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barba-Evia JR. Plasmaféresis y recambio plasmático. Rev Latinoam Patol Clin Med Lab [Internet]. 2014 [citado 10/09/2022];61(3): [aprox. 9p.]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2014/pt143h.pdf>
2. Argente RS. La aféresis terapéutica: su papel en la medicina del siglo XXI. Rev Mex Med Transfus [Internet]. 2022 [citado 12/10/2022]; 14(S1): [aprox. 7p.]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/transfusional/mt-2022/mts221j.pdf>
<https://dx.doi.org/10.35366/107018>
3. Restrepo CA, Márquez E, Sanz MF. Plasmaféresis terapéutica, tipos, técnica e indicaciones en medicina interna. Acta Med Colomb [Internet]. 2009[citado 20/09/2022];34(1):[aprox. 11p.].Disponible en: https://scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-24482009000100005
4. Daza Arnedo R, Aroca Martínez G, Rico Fontalvo JE, Rey Vela E, Pájaro Galvis NE, Salgado Montiel LG, et al. Terapias de purificación sanguínea en COVID-19. Rev Colomb Nefrol [Internet]. 2020 [citado 10/09/2022];7(1):[aprox. 2p.]. Disponible en: <https://revistanefrologia.org/index.php/rcn/article/view/476>
<https://dx.doi.org/10.22265/acnef.7.Supl.2.476>
5. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A Review. Clin Immunol [Internet]. 2020 [citado 20/09/2021]; 215:[aprox. 7p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7169933/pdf/main.pdf>
<https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108427>
6. Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Blood Purification Device to Treat COVID-19 [Internet]. USA: FDA; 2020 [citado 14/09/2022]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-blood-purification-device-treat-covid-19>
7. Estor. US FDA has approved an Investigational Device Exemption for Toraymyxin in COVID-19 patients with septic shock [Internet].Milano: Estor; 2020. Disponible en: <https://www.estor.it/en/us-fda-has-approved-an-investigational-device-exemption-for-toraymyxin-covid-19-patients-with-septic-shock/>
8. Tabibi S, Tabibi T, Conic RRZ, Banisaeed N, Streiff MB. Therapeutic plasma exchange: a potential management strategy for critically ill COVID-19 patients. J Intensive Care Med [Internet]. 2020 [citado 12/11/2022];35:[aprox. 8p.]. Disponible en:

- https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7391476/pdf/10.1177_0885066620940259.pdf
<https://doi.org/10.1177/0885066620940259>
9. Martínez Díaz E, Pérez Rodríguez R, Herrera Martínez L, Lage Dávila A, Castellanos Serra L. La industria biofarmacéutica cubana en el combate contra la pandemia de COVID-19. Anales Academia Ciencias Cuba [Internet]. 2020 [citado 20/06/2022];10(2):[aprox. 6p.]. Disponible en: <https://revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/906/894>
 10. García Delgado BM, Uramis Díaz E, María Fajardo E. Experiencia cubana en la producción local de medicamentos, transferencia de tecnologías y mejoramiento en el acceso a la salud. 2ed [Internet]. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2019 [citado 02/12/2021]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/53037>
 11. Ministerio de Relaciones Exteriores. La industria biofarmacéutica cubana contra la COVID-19 [Internet]. La Habana: Minrex; 2020 [citado 05/12/2022]. Disponible en: <https://misiones.cubaminrex.cu/es/articulo/la-industria-biofarmaceutica-cubana-contra-la-covid-19-1>
 12. Ministerio de Salud Pública. Protocolo de actuación nacional para la COVID-19, Versión 1.6. [Internet]. La Habana: Minsap; 2021 [citado 05/07/2021]. Disponible en: <https://instituciones.sld.cu/pdvedado/files/2021/02/PROTOCOLO-V.6-FEB.pdf>
 13. Centro para el Control Estatal de Medicamentos. Acciones reguladoras del CECMED en apoyo al Plan de Enfrentamiento a la COVID-19.[Internet]. La Habana: Cedmed; 2020 [citado 05/12/2022]. Disponible en: <https://www.cecmed.cu/publicaciones/anuario/anuario-cientifico-cecmed-2020>
 14. Del Percio D. La Declaración de Helsinki: sinopsis de su nacimiento y evolución. Rev Argentina Reumatol [Internet]. 2009 [citado 16/01/2022]; (1):[aprox. 9p.]. Disponible en: https://www.revistasar.org.ar/revistas/2009/numero_1/articulos/declaracion_helsinki.pdf
 15. Ministerio de Salud Pública. Dirección de Epidemiología Provincial de Villa Clara. Departamento Vigilancia en Salud. [Internet]. [Actualización 2021 jun. 30; citado 20/10/2022]. Disponible en: <https://temas.sld.cu/vigilanciaensalud/tag/villa-clara/>
 16. Pérez Fernández GA, Isidor Santana G, Martín Rodríguez L, Suárez Hernández R, Rodríguez González E, Sarda Rojas J. Aspectos epidemiológicos y de laboratorio en pacientes con cardiopatía y diagnóstico de COVID-19 en Santa Clara (Cuba). CorSalud [Internet]. 2020 [citado 16/01/2022]; 12(2): [aprox. 7p.]. Disponible en: <https://revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/rt/printerFriendly/622/1171>
 17. Céspedes M, Bell J, Romero D, Ferrales N. La COVID-19 en personas hipertensas. MEDISAN [Internet]. 2020 [citado 20/01/2022];24(3):[aprox. 15p.]. Disponible en: <https://medisan.sld.cu/index.php/san/article/view/3107>
 18. Chan KW, Wong VT, Tang SCW. COVID-19: An update on the epidemiological, clinical, preventive and therapeutic evidence and guidelines of integrative Chinese-Western medicine for the management of 2019 novel Coronavirus disease. Am J Chin Med [Internet]. 2020 [citado 25/01/2022];48(3):[aprox. 34p.]. Disponible en: <https://www.worldscientific.com/doi/abs/10.1142/S0192415X20500378>
<https://doi.org/10.1142/S0192415X20500378>
 19. Organización Panamericana de la Salud. Actualización del protocolo de atención a pacientes con Sars–Cov-2. Andar la Salud [Internet]. 2021 [citado 16/01/2022]; 25(2):[aprox. 3p.]. Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/54704/v25n2.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
 20. Beraud M, Hashami SA, Lozano M, Bah A, Keith P. Role of therapeutic plasma exchange in the management of COVID-19-induced cytokine storm syndrome. Transfus Apher Sci [Internet]. 2022 [citado 15/12/2022]; 61(4):[aprox. 20p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35341691/>
<https://doi.org/10.1016/j.transci.2022.103433>
 21. Venegas Rodríguez R, Serrano Díaz A, Peña Ruiz R, Santana Sánchez R, Rittoles Navarro A, et al. El tratamiento con Jusvinza disminuye la hiperinflamación y la hipercoagulación en pacientes críticos con la

- COVID-19. Rev Cubana Med Mil [Internet]. 2021 [citado 16/01/2022];50(4):[aprox. 8p.]. Disponible en: <https://scielo.sld.cu/pdf/mil/v50n4/1561-3046-mil-50-04-e1675.pdf>
22. Sánchez-González C. Itolizumab. Rev Cubana de Farmacia [Internet]. 2021 [citado 14/01/2022];53(4):[aprox. 5p.]. Disponible en: <https://revfarmacia.sld.cu/index.php/far/article/view/483>
23. Khamis F, Al-Zakwani I, Al Hashmi S, Al Dowaiqi S, Al Bahrani M, Pandak N, et al. Therapeutic plasma exchange in adults with severe COVID-19 infection. Int J Infect Dis [Internet]. 2020 [citado 02/12/2022]; 99: [aprox. 6p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32585284/>
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.064>
24. Ginikopoulou E. Plasma exchange and COVID 19. Transfus Apher Sci [Internet]. 2022 [citado 10/12/2022]; 61(6):[aprox. 10p.]. Disponible en: [https://www.trasci.com/article/S1473-0502\(22\)00298-1/fulltext](https://www.trasci.com/article/S1473-0502(22)00298-1/fulltext)
<https://doi.org/10.1016/j.transci.2022.10359>
25. Yang XH, Sun RH, Zhao MY, Chen EZ, Liu J, Wang HL, et al. Expert recommendations on blood purification treatment protocol for patients with severe COVID-19: recommendation and consensus. Chronic Dis Transl Med [Internet]. 2020 [citado 22/02/2022];6(2):[aprox. 6p.]. Disponible en: <https://europepmc.org/article/MED/32346492>
<https://doi.org/10.1016/j.cdtm.2020.04.002>
26. Stahl K, Schmidt JJ, Seeliger B, Schmidt BMW, Welte T, Haller H, et al. Effect of therapeutic plasma exchange on endothelial activation and coagulation-related parameters in septic shock. Crit Care [Internet]. 2020 [citado 21/11/2022];24(1):[aprox. 9p.]. Disponible en: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-020-2799-5>
<https://doi.org/10.1186/s13054-020-2799-5>
27. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. Crit Rev Clin Lab Sci [Internet]. 2020 [citado 02/11/2021];57(6):[aprox. 11p.]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7284147/pdf/ILAB_A_1770685.pdf
<https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1770685>
28. Jamil Z, Khan AA, Yousuf H, Khalid K, Mumtaz Abbasi S, Waheed Y. Role of therapeutic plasmapheresis in SARS-CoV-2 induced cytokine release syndrome: a retrospective cohort study on COVID-19 patients. In J Gen Med [Internet]. 2022 [citado 08/11/2022]; 15:[aprox. 7p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9109892/>
<https://doi.org/10.2147/IJGM.S362151>
29. Gluck WL, Callahan SP, Brevetta RA, Stenbit AE, Smith WM, Martin JC, et al. Efficacy of therapeutic plasma exchange in the treatment of penn class 3 and 4 cytokine release syndrome complicating COVID-19. Respir Med [Internet]. 2020 [citado 18/10/2022];175: [aprox. 6p.]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0954611120303280>
<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106188>

Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflicto de interés con el presente manuscrito.

Contribución de autores:

IFJ, ADCF, TCR, JEBA, CHM: Concibieron la idea, análisis formal, investigación, curación de datos, redacción del borrador inicial y versión final del manuscrito