



Separación de hemocomponentes en pacientes críticamente enfermos por COVID-19

Separation of blood components in patients critically ill with COVID-19.

Oscar A Peñuela-Briceño,¹ Lina A Gómez²

Resumen

OBJETIVO: Mostrar que las terapias relacionadas con el intercambio plasmático podrían considerarse una estrategia para atenuar las citocinas circulantes y otros mediadores inflamatorios en algunos pacientes críticamente enfermos con COVID-19.

METODOLOGÍA: Búsqueda de publicaciones en las bases de datos Scielo, PubMed, Science direct y Ovid; la búsqueda se hizo usando los siguientes descriptores: infección por coronavirus, plasmaférésis, intercambio de plasma, tormenta de citocinas, inflamación, tratamiento, COVID-19.

RESULTADOS: Obtuvimos 112 resultados entre artículos originales, revisiones bibliográficas, reportes de casos y series de casos. De estos artículos seleccionamos 24 para la realización de esta revisión de la bibliografía. Se encontró que en una minoría de pacientes con COVID-19 la enfermedad puede sobrevenir con características potencialmente mortales, como síndrome de dificultad respiratoria aguda, choque séptico, enfermedad tromboembólica, insuficiencia orgánica multisistémica y síndrome de liberación de citocinas asociado.

CONCLUSIONES: La supresión del síndrome de liberación de citocinas puede ser un paso terapéutico clave en el manejo de pacientes con COVID-19 críticamente enfermos y la terapia de intercambio de plasma podría usarse como una estrategia complementaria en su tratamiento. Sin embargo, hacen falta estudios clínicos con distribución al azar y bien diseñados para sacar conclusiones definitivas.

PALABRAS CLAVE: Tormenta de citocinas; recambio plasmático; pacientes en estado crítico; COVID-19.

Abstract

OBJECTIVE: To show that therapies related to plasma exchange could be considered a strategy to attenuate circulating cytokines and other inflammatory mediators in some critically ill patients with COVID-19.

METHODOLOGY: A search for publications in the databases Scielo, PubMed, Science direct and Ovid; the search was done using descriptors such as: coronavirus infection, plasmapheresis, plasma exchange, cytokine storm, inflammation, treatment, COVID-19.

RESULTS: We obtained 112 results, including original articles, reviews, case reports, and case series. Of these articles, we selected 24 to carry out the present review of the literature. In a minority of patients, COVID-19 can present with life-threatening features, such as acute respiratory distress syndrome, septic shock, thromboembolic disease, multi-system organ failure, and associated cytokine release syndrome.

CONCLUSIONS: The suppression of cytokine release syndrome may be a key therapeutic step in the management of critically ill COVID-19 patients and plasma exchange therapy could be used as a complementary strategy to attenuate circulating cytokines and other inflammatory mediators. However, well-designed, randomized clinical trials are needed to draw definitive conclusions.

KEYWORDS: Cytokine storm; Plasma exchange; Critically ill; COVID-19.

¹ MSL Field Manager in Bayer Pharmaceuticals, Chía, Colombia.

² Centro de investigación Biomédica (Cibus), Facultad de Medicina, Universidad de la Sabana, Chía, Colombia.

Recibido: 17 de junio 2021

Aceptado: 3 de noviembre 2021

Correspondencia

Lina A Gómez
linagore@unisabana.edu.co

Este artículo debe citarse como:

Peñuela-Briceño OA, Gómez LA. Separación de hemocomponentes en pacientes críticamente enfermos por COVID-19. México. Med Int Méx 2022; 38 (4): 825-830.

ANTECEDENTES

El SARS-CoV-2 es la cepa de coronavirus más reciente, altamente contagiosa e infecciosa. Se ha extendido rápidamente por todo el mundo y la OMS proclamó la pandemia como un desastre internacional para la salud pública.¹ Las tasas de mortalidad llegan al 5-15% en pacientes críticamente enfermos que requieren ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y apoyo mecánico ventilatorio, lo que sugiere la necesidad urgente de probar intervenciones terapéuticas además del tratamiento de apoyo.²

La COVID-19 puede dañar el sistema respiratorio de los pacientes, induciendo síntomas como fiebre, tos y dificultad para respirar. La respuesta profunda a la infección fulminante por COVID-19 se caracteriza por la desregulación inmunitaria excesiva (tormenta de citocinas), inflamación, estado de hipercoagulabilidad, disfunción endotelial y concentraciones elevadas de antígeno del factor de von Willebrand en plasma.³ La Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia recomienda que los pacientes con COVID-19 con aumento de 3 a 4 veces de dímero D reciban profilaxis con heparina de bajo peso molecular.⁴ Asimismo, se ha observado que un predictor de muerte en pacientes con COVID-19 es el aumento de ferritina sérica.⁵

Las células endoteliales y los megacariocitos sintetizan el factor de von Willebrand, una glicoproteína que promueve la adhesión plaquetaria al endotelio, la agregación plaquetaria y transporta el factor VIII de la coagulación en el plasma.

Muchos macrófagos se encuentran en los capilares pulmonares. Es probable que los macrófagos activados y las concentraciones elevadas de multímeros del factor de von Willebrand contribuyan a taponamientos dentro de la luz de los capilares pulmonares e impidan la oxigenación en pacientes con COVID-19.

La existencia de plaquetas en las arterias pulmonares y microtrombos de fibrina podrían participar también en la congestión pulmonar en pacientes con COVID-19.⁶

El síndrome de dificultad respiratoria aguda es la causa más importante de mortalidad por COVID-19 y los mediadores inflamatorios pueden contribuir a este síndrome.⁷ La tormenta de citocinas se define como la producción repentina de citocinas, como IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, G-CSF, MCP 1, MIP-1a y TNF-alfa, para regular el proceso inflamatorio en COVID-19.⁸ Esto ha generado un gran interés en las estrategias anti-citocinas destinadas a controlar las respuestas inmunitarias exageradas, la neumonía y la enfermedad similar al síndrome de activación de macrófagos.⁹

Intercambio de plasma terapéutico

En 1914 Abel y su grupo hablaron de la eliminación de plasma con retorno de corpúsculos, refiriéndose a la plasmaférésis. Este procedimiento consiste en separar el plasma de los componentes celulares de la sangre, devolviéndole las células al paciente.¹⁰ Desde el decenio de 1970 hasta el de 1990, la plasmaférésis se utilizó para tratar diferentes enfermedades, definiendo durante estas dos décadas el número específico pero limitado de afecciones en las que confiere un beneficio definitivo.¹¹

El intercambio de plasma terapéutico (TPE, por sus siglas en inglés) es un procedimiento que permite la eliminación de macromoléculas plasmáticas nocivas. En este procedimiento, mediante el uso de una membrana de filtración, o mediante centrifugación, se extrae todo el plasma y se separa de otros componentes sanguíneos, posteriormente las células se reinfunden con una solución de reemplazo (plasma fresco congelado, albúmina, coloides o cristaloides). El efecto terapéutico es inducido por la disminución o eliminación de sustancias patológicas



del plasma después de realizar el procedimiento. Estos restos deletéreos pueden ser anticuerpos, inmunocomplejos, proteínas monoclonales, toxinas, mediadores de citocinas y otros no conocidos.¹²

Hay muchas enfermedades en las que el intercambio plasmático terapéutico puede desempeñar un papel en la estrategia de tratamiento en pacientes críticamente enfermos. Durante más de 30 años, la Sociedad Estadounidense de Aféresis (ASFA, por sus siglas en inglés), con un enfoque basado en la evidencia, ha escrito y publicado pautas de práctica sobre el uso de la aféresis terapéutica en el *Journal of Clinical Apheresis* (JCA) para los médicos que atienden a pacientes en estado crítico que dependen de la plasmaférésis como estrategia terapéutica. Durante los últimos 12 años, se han publicado guías actualizadas cada tres años para proporcionar un reflejo de la práctica actual de aféresis basada en la evidencia.¹³

METODOLOGÍA

Para este artículo realizamos una búsqueda en los motores de búsqueda Scielo, PubMed, Science direct y Ovid. La búsqueda se hizo usando los siguientes descriptores: infección por coronavirus, plasmaférésis, intercambio de plasma, tormenta de citocinas, inflamación, tratamiento, COVID-19.

RESULTADOS

Obtuvimos un total de 112 resultados, entre ellos artículos originales, revisiones bibliográficas, reportes de casos, series de casos y una carta al editor. De estos artículos seleccionamos 24 para la realización de esta revisión de la bibliografía.

Separación de hemocomponentes y COVID-19

El intercambio de plasma terapéutico en pacientes con COVID-19 grave se ha asociado con

mejores resultados. En un estudio, publicado por Adeli y su grupo, realizado en Irán, se incluyeron siete pacientes con edades entre 24 y 70 años, que tenían diagnóstico de COVID-19 mediante la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa. Los pacientes recibieron el tratamiento establecido por el hospital, que incluía sulfato de hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir y ribavirina. Los pacientes no mostraron mejoría con este tratamiento y recibieron dexametasona tres veces al día. La respuesta a la terapia con corticosteroides fue baja y tenían hipoxia significativa, para reducir la tormenta de citocinas, los pacientes fueron tratados con plasmaférésis. El tratamiento se realizó entre 8 y 22 días después del inicio de los síntomas y después de dos semanas de seguimiento el estado respiratorio de los pacientes mejoró de manera importante. De los siete pacientes, seis mejoraron, un paciente murió, probablemente debido al inicio tardío de la plasmaférésis y a su estado crítico.¹⁴

Yu y su grupo publicaron un estudio con pacientes que tenían síndrome de dificultad respiratoria aguda relacionado con COVID-19 confirmado por tomografía computada (TC) de tórax y qRT-PCR. El estudio incluyó a tres hombres (de 44, 55 y 64 años) que, a pesar del tratamiento antiviral, manifestaron dificultad respiratoria y tenían recuentos de linfocitos bajos. En el tratamiento, intercambiaron para cada paciente alrededor de 3000 mL de plasma normal fresco congelado. La $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ aumentó en los tres pacientes dentro de las 24 horas posteriores al recambio plasmático terapéutico (en promedio 146 a 293, $p = 0.0103$). Antes del cambio plasmático terapéutico los pacientes mostraron concentraciones altas de proteína C reactiva (123.1, 84.8, 196.3). Posterior al tratamiento la PCR disminuyó más del 70% (con valores de 5.2, 19.4 y 24.4 en orden en cada paciente); los neutrófilos disminuyeron significativamente y las concentraciones de IL-6 alcanzaron el valor normal. Cinco días después del tratamiento, ninguno de los pacientes requirió oxígeno su-

plementario. Aproximadamente 10 días después del intercambio de plasma terapéutico, los tres pacientes habían cumplido con los criterios de alta, incluidas las pruebas de ácidos nucleicos negativas, tener una temperatura normal más de tres días, alivio de los síntomas respiratorios y disminución de las lesiones exudativas agudas en las imágenes de TC de tórax. El tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la recuperación varió entre 18 y 25 días.¹⁵

Hashemian y colaboradores publicaron un estudio en el que incluyeron 15 pacientes adultos críticamente enfermos con COVID-19 confirmado, cuya condición clínica no mejoró. Los pacientes recibieron plasmaférésis (6 horas por día, tres veces) usaron catéteres venosos femorales. Todos los pacientes tuvieron mejoría clínica una semana después de la plasmaférésis. Las concentraciones de linfocitos aumentaron, citocinas inflamatorias como TNF- α e IL-6, así como proteínas de reacción de fase aguda, como las concentraciones de ferritina y proteína C reactiva, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, enzimas hepáticas y bilirrubina se redujeron significativamente. Seis de los 15 pacientes sometidos a ventilación mecánica invasiva (VMI) no sobrevivieron. Los autores afirmaron que la plasmaférésis podría mejorar las concentraciones de citocinas sistémicas y las respuestas inmunitarias en pacientes con COVID-19 grave que no se sometieron a ventilación mecánica invasiva.¹⁶

Otro estudio efectuado en el Royal Hospital en Muscat, Omán, incluyó 31 pacientes mayores de 18 años (límites: 27-76 años), con COVID-19 confirmada por laboratorio, ingresados en la unidad de cuidados intensivos con insuficiencia respiratoria confirmada o inminente. Los datos obtenidos con este estudio se compararon con las historias clínicas de 21 pacientes ingresados en la UCI con COVID-19 confirmada pero que no recibieron terapia plasmática. El intercambio de plasma terapéutico se realizó utilizando el

sistema de aféresis Spectra Optia® y se administró después de 7 y hasta 14 días del comienzo de la enfermedad. Se utilizó plasma fresco congelado como solución de reemplazo. Tanto el grupo de intercambio de plasma terapéutico como el de control tenían características basales y comorbilidades similares. Se observó mejoría de los parámetros ventilatorios y de laboratorio con el intercambio de plasma terapéutico. El grupo de intercambio de plasma terapéutico se asoció con tasas de extubación más altas que la cohorte sin intercambio de plasma terapéutico (73 *versus* 20%; $p = 0.018$). Además, los pacientes que recibieron intercambio de plasma terapéutico tuvieron menor mortalidad después de 14 días de recambio plasmático en comparación con los pacientes que no los recibieron. La mortalidad por todas las causas fue solo marginalmente menor en el grupo de intercambio de plasma terapéutico en comparación con el grupo sin intercambio de plasma terapéutico (9.1 *vs* 45%; $p = 0.055$; poder = 66%).¹⁷

En una carta del editor, Honore y colaboradores consideran que el uso de intercambio de plasma terapéutico no conlleva beneficios relevantes, dicen que son incapaces de identificar cuáles pacientes se encuentran en un estado proinflamatorio que podría matarlos o un estado antiinflamatorio que podría ayudarlos a sobrevivir. La inflamación durante COVID-19 no justifica la eliminación no selectiva de los componentes de la inflamación, considerando que algunos elementos de la inflamación pueden salvar a los pacientes. Los autores afirman que el intercambio de plasma terapéutico también podría estar atenuando la respuesta adaptativa del huésped a la infección mediante el agotamiento de las inmunoglobulinas y algunos componentes del complemento.¹⁸

DISCUSIÓN Y RECOMENDACIONES

Muchos pacientes clasificados en el tipo grave de COVID-19 pueden requerir terapia de cuidados



intensivos o incluso el uso de ventilación mecánica. La tormenta de citocinas se ha asociado con requerimiento de ingreso en la UCI. El uso de intercambio de plasma terapéutico podría matar células, virus y mediadores inflamatorios. Además, la suplementación con inmunoglobulina posterior al procedimiento tendrá un efecto antivírico e immunomodulador.^{19,20}

La endoteliosistis pulmonar se ha asociado con el síndrome de dificultad respiratoria aguda, lo que provoca inflamación y microtrombosis. La liberación de citocinas se produce mediante la activación de la vía inflamatoria, mientras que la activación plaquetaria y la exocitosis de los multímeros del factor von Willebrand (multímeros ULVWF) se producen a través de la vía microtrombótica. Los complejos plaquetas-ULVWF luego se depositan en las células endoteliales lesionadas dando como resultado una enfermedad microtrombótica vascular asociada con endoteliosistis, que conduce a trombocitopenia de consumo y síndrome de disfunción multiorgánica.^{21,22}

El intercambio de plasma terapéutico podría eliminar potencialmente las proteínas procoagulantes activadas mientras se reemplazan los anticoagulantes naturales utilizando plasma de un donante.²³ En general, el intercambio de plasma terapéutico, que se ha realizado durante más de un siglo, ha demostrado ser seguro y eficaz en varios trastornos y es un procedimiento seguro para los pacientes de la UCI.²⁴

Algunos procedimientos de intercambio de plasma terapéutico pueden completarse con albúmina al 5% como líquido de reemplazo; sin embargo, los pacientes con COVID-19 críticamente enfermos tienen alta incidencia de coagulopatía y los procedimientos de intercambio de plasma terapéutico con el uso de albúmina pueden resultar en la depleción de factores procoagulantes y mayor riesgo de hemorragia.

CONCLUSIONES

Los métodos de separación de hemocomponentes pueden funcionar como estrategias rápidas y eficaces para eliminar los factores inflamatorios anormalmente elevados, para mejorar la función de la coagulación y para corregir el trastorno inmunológico, podrían servir como terapias de rescate en pacientes con COVID-19 con enfermedad aguda, síndrome de dificultad respiratoria y tormenta de citocinas.²⁰

El intercambio de plasma terapéutico podría ser un nuevo enfoque en el tratamiento de la COVID-19 fulminante. De acuerdo con la mayor parte de los artículos revisados, el intercambio de plasma terapéutico debe hacerse en pacientes críticamente enfermos con síndrome de disfunción multiorgánica y síndrome de dificultad respiratoria aguda dentro de los 7 a 14 días posteriores al inicio de la enfermedad. El intercambio de plasma terapéutico no se ha estudiado adecuadamente, a pesar de décadas de evidencia que sugieren un beneficio potencial. Sin embargo, la COVID-19 nos está llevando a investigar terapias que puedan explicar los caminos que conducen a la mortalidad y morbilidad de este tipo de enfermedades.

La terapia basada en recambio plasmático en pacientes con COVID-19 no cuenta actualmente con un número suficiente de ensayos clínicos controlados que puedan demostrar su efectividad.

Por último, el intercambio de plasma terapéutico es un simple tratamiento de depuración extracorpórea que puede ser realizado por el personal de cuidados intensivos en cualquier momento dentro de un amplio espectro de indicaciones clínicas, incluidos los pacientes con COVID-19 fulminante.

Los autores declaramos no tener conflictos de intereses.

No hubo participación de apoyo económico por parte de ninguna entidad.

REFERENCIAS

1. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2020; 2019: 16-24.
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, et al. Articles clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 6736 (20): 1-10. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
3. Escher R, Breakey N, Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res* 2020; 190 (April): 62. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.014.
4. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18 (5): 1023-1026. doi: 10.1111/jth.14810.
5. Lin Z, Long F, Yang Y, Chen X, Xu L, Yang M. Serum ferritin as an independent risk factor for severity in COVID-19 patients. *J Infect* 2020; 81 (4): 647-679. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.053.
6. Zachariah U, Nair SC, Goel A, Balasubramanian K, et al. Targeting raised von Willebrand factor levels and macrophage activation in severe COVID-19: Consider low volume plasma exchange and low dose steroid. *Thromb Res* 2020; 192: 2. doi:10.1016/j.thromres.2020.05.001.
7. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2017; 39 (5): 529-539. doi:10.1007/s00281-017-0629-x.
8. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395 (10229): 1033-1034. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
9. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun Rev* 2020; 19 (6): 102537. doi:10.1016/j.autrev.2020.102537.
10. Abel JJ, Rountree LG, Turner BB. Plasma removal with return of corpuscles (plasmapheresis). *J Pharmacol Exp Ther* 1914; 5 (6): 625-641.
11. Daga-Ruiz D, Fonseca-San Miguel F, González-de Molina FJ, Úbeda-Iglesias A, Navas-Pérez A, Jannone Forés R. Plasmáferesis y otras técnicas de depuración extracorpórea en pacientes críticos. *Med Intensiva* 2017; 41 (3): 174-187. doi:10.1016/j.medin.2016.10.005.
12. Gómez-Ortiz ME, Pinto-Peñaanda LF, Muñoz-Grajales C, Márquez-Hernández JD, Velásquez-Franco CJ. Plasmáferesis y recambio terapéutico de plasma en enfermedades autoinmunes: indicaciones, complicaciones y desenlaces. Descripción de una serie de casos. *Rev Colomb Reumatol* 2014; 21 (3): 139-145. doi:10.1016/s0121-8123(14)70162-8.
13. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, Balogun RA, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apher* 2019; 34: 171-354. doi: 10.1002/jca.21705.
14. Adeli SH, Asghari A, Tabaraii R, Shajari R, et al. Therapeutic plasma exchange as a rescue therapy in patients with coronavirus disease 2019: A case series. *Polish Arch Intern Med* 2020; 130 (5): 455-458. doi:10.20452/pamw.15340.
15. Zhang L, Zhai H, Ma S, Chen J, Gao Y. Efficacy of therapeutic plasma exchange in severe COVID-19 patients. *Br J Haematol* 2020; 2019: 0-2. doi:10.1111/bjh.16890.
16. Hashemian SM, Shafiq N, Afzal G, Jamaati H, et al. Plasmapheresis reduces cytokine and immune cell levels in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Pulmonology* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.10.017>.
17. Khamis F, Al-Zakwani I, Al-Hashmi S, Al-Dowaiki S, et al. Therapeutic plasma exchange in adults with severe COVID-19 infection. *Int J Infect Dis* 2020; 99: 214-218. doi: 10.1016/j.ijid.2020.06.064.
18. Honore PM, Mugisha A, Kugener L, Redant S, et al. Therapeutic plasma exchange as a routine therapy in septic shock and as an experimental treatment for COVID-19: We are not sure. *Crit Care* 2020; 24: 4-5. doi:10.1186/s13054-020-02943-1.
19. Oh WS, Heo ST, Kim SH, Choi WJ, Han MG, Kim JY. Plasma exchange and ribavirin for rapidly progressive severe fever with thrombocytopenia syndrome. *Int J Infect Dis* 2014; 18 (1): 84-86. doi:10.1016/j.ijid.2013.08.011.
20. Patel P, Nandwani V, Vanchiere J, Conrad SA, Scott LK. Use of therapeutic plasma exchange as a rescue therapy in 2009 pH1N1 influenza A-An associated respiratory failure and hemodynamic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12 (2): 2009-2011. doi:10.1097/PCC.0b013e3181e2a569.
21. Hill NS, Kari R, Ioana P. Pulmonary vasculopathy in acute respiratory distress syndrome: Something new, something old. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182 (9): 1093-1094. doi:10.1164/rccm.201007-1116ED.
22. Stahl K, Schmidt JJ, Seeliger B, Schmidt B, et al. Effect of therapeutic plasma exchange on endothelial activation and coagulation-related parameters in septic shock. *Crit Care* 2020; 24 (1): 1-9. doi:10.1186/s13054-020-2799-5.
23. Szczerlik W, Wawrzyczka K, Włudarczyk A, Sęga A, et al. Complications in patients treated with plasmapheresis in the intensive care unit. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2013; 45 (1): 7-13. doi:10.5603/AIT.2013.0002.
24. 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* 2020; 35 (9): 827-835. doi:10.1177/0885066620940259.