

Efecto del tratamiento con plasma convaleciente sobre biomarcadores sanguíneos de inflamación en pacientes con COVID-19, en el Hospital Municipal de Cotahuma en la gestión 2020, La Paz-Bolivia.

Effect of convalescent plasma treatment on blood biomarkers of inflammation in COVID-19 patients at the Cotahuma Municipal Hospital in 2020, La Paz-Bolivia.

Claudia Rocío Castañeta Cerruto¹, <https://orcid.org/0009-0000-4079-7403>

Juana Alison Mamani Ticona¹, <https://orcid.org/0009-0001-3434-2151>

Jonhy Condori Mujica Autor¹, <https://orcid.org/0009-0000-6128-0569>

Jorge Eduardo Ocampo², <https://orcid.org/0009-0009-7255-3302>

*Elia Soledad Mendoza Ocampo³, <https://orcid.org/0009-0009-3109-4146>

¹Hospital Municipal Cotahuma, La Paz. Bolivia.

²Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Argentina

³Facultad de Ciencias Químicas. Departamento de Ciencias Farmacéuticas. Unidad de Investigación y Desarrollo en Tecnología Farmacéutica. (UNITEFA-CONICET), Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

*Autor de correspondencia: soledadocampo72@gmail.com

Fecha de recepción: 22 abril 2024

Fecha de aceptación: 12 noviembre 2024

Resumen

Introducción. Los biomarcadores de inflamación desempeñan un papel crucial en el diagnóstico y seguimiento del tratamiento en pacientes con COVID-19. Esta enfermedad provoca una respuesta inflamatoria inusual que agrava el estado del paciente y da lugar a complicaciones severas. Desde 2020, el tratamiento con plasma convaleciente se ha utilizado como una opción terapéutica para pacientes con COVID-19. La principal ventaja de este tratamiento es la transferencia de anticuerpos específicos contra el virus SARS-CoV-2. Estos anticuerpos neutralizan el virus y reducen la carga viral en el organismo, lo que contribuye a disminuir la gravedad de la enfermedad y acelerar la recuperación del paciente.

Objetivo. El estudio evaluó el efecto del tratamiento con plasma convaleciente en pacientes con COVID-19 en el Hospital Municipal Cotahuma en 2020. Se analizó el impacto en los niveles de AST, ALT, LDH, PCR y recuento de leucocitos como biomarcadores de inflamación.

Materiales y métodos. Se les hizo análisis a todos los pacientes con COVID-19 para determinar su condición y cómo respondían al tratamiento. Para ello, se determinaron los niveles sanguíneos

de los biomarcadores considerados como predictores de inflamación o daño tisular, utilizando métodos cinéticos cuantitativos, con el respectivo control de calidad externo e interno.

Resultados. Entre los pacientes graves, la mayoría eran hombres, y el grupo etario de 50 a 59 años presentó el mayor número de contagios. Se observaron diferencias significativas en las enzimas AST y ALT entre los grupos de tratamiento. Hubo una disminución en el recuento de leucocitos y la enzima LDH después de los tratamientos. En relación a la proteína C reactiva, se observaron diferencias significativas después de ambos tratamientos.

Conclusiones. Se encontró una diferencia significativa en la PCR entre el plasma convaleciente y otros tratamientos para COVID-19. A pesar de la variabilidad en los volúmenes de plasma administrados, se observó que el tratamiento con plasma redujo los biomarcadores en pacientes con estado de salud moderado a crítico, sugiriendo su posible beneficio. La comparación se realizó para destacar las ventajas del plasma convaleciente.

Palabras claves: Plasma convaleciente, biomarcadores, inflamación, COVID-19.

Abstract

Introduction. Inflammation biomarkers play a crucial role in the diagnosis and monitoring of treatment in patients with COVID-19. This disease triggers an unusual inflammatory response that worsens the patient's condition and leads to severe complications. Since 2020, convalescent plasma therapy has been used as a therapeutic option for patients with COVID-19. The main advantage of this treatment is the transfer of specific antibodies against the SARS-CoV-2 virus. These antibodies neutralize the virus and reduce the viral load in the body, helping to lessen the severity of the disease and accelerate the patient's recovery

Objective. The study evaluated the effect of convalescent plasma treatment on patients with COVID-19 at Cotahuma Municipal Hospital in 2020. The impact on levels of AST, ALT, LDH, CRP, and white blood cell count was analyzed as biomarkers of inflammation.

Materials and methods. All patients with COVID-19 underwent analysis to assess the severity of their condition and their response to treatment. Blood levels of biomarkers considered predictors of inflammation or tissue damage were measured using quantitative kinetic methods, with appropriate external and internal quality control.

Results. Significant differences were observed in the AST and ALT enzymes between the treatment groups. There was a decrease in leukocyte count and the LDH enzyme following the treatments. Regarding C-reactive protein, significant differences were noted after both treatments.

Conclusion. A significant difference in CRP was found between convalescent plasma and other COVID-19 treatments. Despite variability in the volumes of plasma administered, plasma treatment was observed to reduce biomarkers in patients with moderate to critical health status, suggesting potential benefit. The comparison was made to highlight the advantages of convalescent plasma.

Keywords: Convalescent plasma, Biomarkers, inflammation, COVID-19

INTRODUCCIÓN

La pandemia de COVID-19 causada por el SARS-Cov-2, ha tenido un impacto en Bolivia desde que se detectaron los primeros casos en marzo de 2020. El virus se propagó rápidamente a lo largo del país, lo que desencadenó una crisis sanitaria y socioeconómica sin precedentes (Ministerio de Salud, 2020). En esta situación, el Ministerio de Salud y Deportes del Estado Plurinacional de Bolivia, en colaboración con el personal médico, decidió utilizar el tratamiento con plasma convaleciente (PCC) como una opción para tratar a los pacientes contagiados. Esta estrategia buscó proporcionar un enfoque terapéutico adicional en un momento crítico, donde la atención médica se encontraba desbordada y las opciones de tratamiento eran limitadas. Esta terapia consiste en la transfusión de plasma sanguíneo de personas que se han recuperado de la enfermedad y que desarrollaron anticuerpos contra el virus SARS-Cov-2. La forma en que el plasma convaleciente funciona es gracias a los anticuerpos presentes, los cuales tienen la capacidad de neutralizar el virus y disminuir la cantidad viral en el cuerpo del paciente. Los anticuerpos se unen al virus y pueden bloquear su entrada a las células huésped, limitando su replicación y propagación (Annamaria et al., 2020).

El potencial terapéutico del PCC se encuentra en la existencia de anticuerpos neutralizantes que son capaces de ayudar a eliminar el virus (Patel et al., 2021; Bloch et al., 2021; Klein et al., 2020). Además, el PCC presenta niveles elevados de ciertas proteínas y citoquinas, como interferón- γ , proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1), interleucina (IL) IL-10, IL-15 e IL-21, en comparación con el plasma de donantes sanos (Bonny et al., 2021). Diversos estudios han asociado altos niveles de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y títulos neutralizantes en el PCC con mejores resultados clínicos en pacientes hospitalizados por COVID-19 (Bégin et al., 2021).

Analizar los biomarcadores sanguíneos de inflamación en COVID-19 es clave para detectar la enfermedad tempranamente, clasificar su gravedad, establecer criterios de hospitalización e identificar pacientes de alto riesgo. Estos biomarcadores también facilitan la evaluación de tratamientos, la predicción de resultados y la formulación de criterios para el alta médica (Samprathi y Jayashree, 2021). El biomarcador más destacado en COVID-19 es la proteína C-reactiva (PCR), un indicador de inflamación producido por el hígado (Tillett y Francis, 1930; Du Clos, 2000) y cuya síntesis es inducida principalmente por la IL-6 (Du Clos, 2000; Szalai et al., 1998). La PCR actúa como opsonina, facilitando la fagocitosis por los macrófagos, y se emplea como predictor de

enfermedades infecciosas graves, incluido el COVID-19 (Du Clos, 2000; Thompson et al., 1999).

La participación del hígado en COVID-19 se manifiesta mediante niveles elevados de enzimas hepáticas en el 14-53% de los casos (Jothimani et al., 2020; Tian, 2020), aunque su mecanismo no se comprende completamente. Los posibles factores asociados con el daño hepático incluyen (1) inflamación inmunomediada; (2) efectos citotóxicos directos de la replicación viral en los hepatocitos; (3) lesiones hepáticas inducidas por fármacos utilizados en el tratamiento de COVID-19, como remdesivir y tocilizumab; y (4) reactivación de enfermedades hepáticas preexistentes (Ali N, 2020; Marjot, 2021)

El lactato deshidrogenasa (LDH) es un biomarcador inflamatorio y una enzima clave en el metabolismo celular. Su elevación sanguínea se asocia con procesos inflamatorios en infecciones graves, como el COVID-19. Esta liberación de LDH ocurre debido a la apoptosis celular y el daño tisular, procesos que se ven exacerbados por la hipoxia y el desequilibrio en los niveles de oxígeno. Además, niveles elevados de esta enzima están relacionados con un aumento en la gravedad y mortalidad de la enfermedad (Henry et al., 2020; Zhou et al., 2020). Por otro lado, se sabe que los cambios en la cantidad total de glóbulos blancos y sus subconjuntos varían según los distintos virus, lo que sugiere una posible relación entre las alteraciones en los subconjuntos de linfocitos y los mecanismos patógenos de los virus (Li T et al., 2004).

A pesar de que se han llevado a cabo diversos estudios para evaluar la eficacia del tratamiento con plasma convaleciente en pacientes con COVID-19, especialmente en relación con la gravedad de la enfermedad, no se han realizado investigaciones similares en la población de la ciudad de La Paz. Por lo tanto, el estudio realizado evaluó el efecto del plasma convaleciente, sobre los niveles sanguíneos de biomarcadores de inflamación que forman parte de las pruebas de laboratorio llamada perfil COVID-19. Los marcadores evaluados fueron aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), lactato deshidrogenasa (LDH), proteína C reactiva (PCR) y el recuento de glóbulos blancos. Además, se comparó el efecto del panel de medicamentos en los mismos biomarcadores de inflamación.

MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio realizado fue un ensayo clínico retrospectivo, cuantitativo y experimental de corte transversal, llevado a cabo en el Hospital Municipal de Cotahuma, en la ciudad de La Paz, durante la primera ola de contagios por COVID-19 en 2020. Dos conjuntos de pacientes fueron examinados:

1. **Grupo de pacientes tratados con plasma convaleciente:** compuesto por 70 pacientes de ambos sexos, mayores de 21 años.
2. **Grupo de pacientes tratados con medicamentos farmacológicos:** comprendiendo 31 pacientes de ambos sexos y mayores de 21 años, que recibieron tratamientos con azitromicina, paracetamol, ibuprofeno y corticoides. Para ser incluidos, los pacientes debieron recibir terapia con plasma convaleciente o medicamentos, y se les examinaron varios indicadores sanguíneos antes y después del tratamiento.

Para la determinación sanguínea de aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa, se empleó el método cinético utilizando el kit comercial de reactivos de Química Clínica Aplicada (QCA), estableciendo un valor de referencia de 10 a 37 U/L. La determinación de los niveles sanguíneos de lactato deshidrogenasa se realizó mediante un método cinético y el kit de reactivos LABTEST Diagnostica, con un rango normal de 200 a 480 U/L para adultos. Para la determinación de las enzimas mencionadas, se utilizó el equipo Stat Fax modelo 4500.

La proteína C reactiva fue evaluada usando PCR-Látex, una técnica que detecta cualitativa y semi-cuantitativamente su presencia en sangre mediante aglutinación. En este método, las partículas de látex recubiertas con anticuerpos anti-PCR humana se aglutinan en presencia de moléculas de PCR en la muestra del paciente. El kit comercial utilizado fue Spinreact, y se considera positivo cuando se observa aglutinación macroscópica, reportando la última dilución en la que todavía se presenta aglutinación.

Los glóbulos blancos fueron contados usando la técnica en tubo y la cámara de Neubauer como método. Se registraron el número de glóbulos blancos en dos áreas opuestas de la cámara y se reportaron en mm^3 , con un valor de referencia de 5000 a 10000 glóbulos blancos/ mm^3 . Se realizaron los controles de calidad externos e internos.

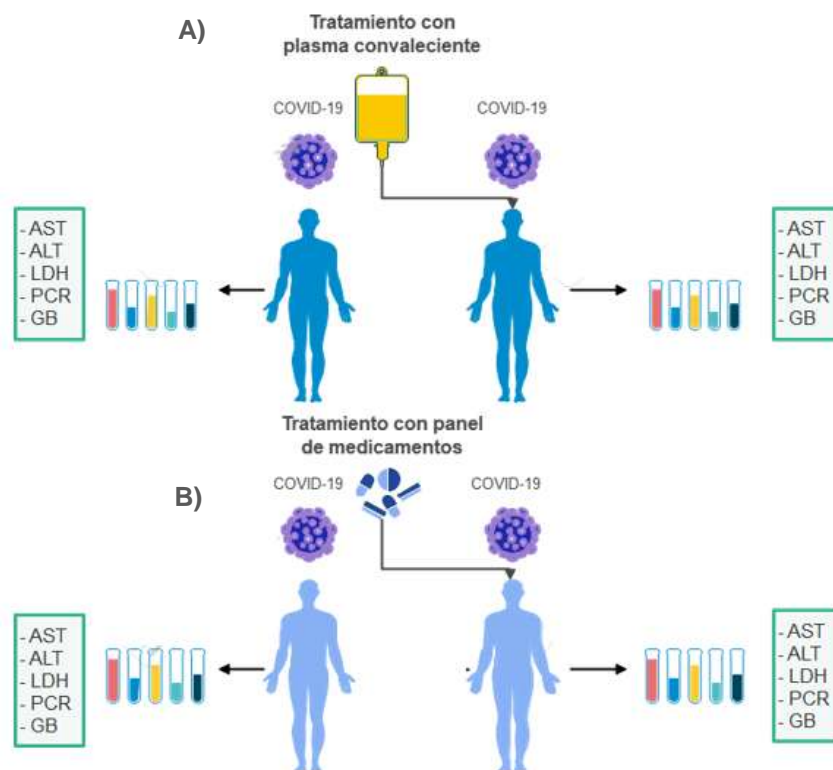


Figura 1. A) Determinación de los niveles sanguíneos de los marcadores inflamatorios antes y después del tratamiento con plasma convaleciente; B) Determinación de los niveles sanguíneos de marcadores inflamatorios antes y después del tratamiento con el panel de medicamentos. AST: Aspartato aminotransferasa; ALT: Alanina aminotransferasa; LDH: Lactato deshidrogenasa; PCR: Proteína C reactiva; GB: Glóbulos blancos o leucocitos

Se utilizaron SPSS Statistics v27 y GraphPad Prisma v9 para realizar el análisis de los resultados. Se llevó a cabo el test de Kolmogorov-Smirnov para ver las diferencias entre las muestras con distribución normal y la prueba ANOVA (Tukey) para verificar la igualdad de varianzas. Las pruebas estadísticas fueron consideradas significativas cuando el valor $p < 0,05$ y existían diferencias cuantitativas. Toda la información se codificó y guardó en una base de datos de forma confidencial. La información empleada en esta investigación fue autorizada y respaldada por el jefe médico del Hospital de Cotahuma en La Paz.

RESULTADOS

De los 101 pacientes analizados, el 72.3 % ($n=73$) son hombres y el 27.7 % ($n=28$) son mujeres. Los grupos de 50 a 59 años y de 60 a 69 años son los más comunes entre los pacientes analizados. Los grupos menos representados son los de 20 a 29 años y de 80 a 89 años, cada uno con solo el 3.0 %.

Durante la pandemia de COVID-19, las unidades de cuidados intensivos (UCI) han sido cruciales para el tratamiento de los pacientes más gravemente afectados por el virus. Estas unidades están diseñadas para proporcionar atención médica especializada a quienes padecen enfermedades severas. La UCI del Hospital Municipal de Cotahuma cuenta con 15 camas y un equipo de salud especializado en diversas áreas, lo que facilitó la atención durante la pandemia por COVID-19. Se observó que el 79.4 % de los pacientes en la UCI son hombres, mientras que el 20.6 % son mujeres (ver Tabla 1).

Tabla 1. Descripción de frecuencia de ingresos a UCI por COVID-19, según el sexo del paciente.

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

La cantidad de anticuerpos presentes en la plasma convaleciente varía significativamente de un donante a otro, y la cantidad de plasma administrado al paciente también puede afectar la eficacia del tratamiento. Se ha observado que la administración de mayores volúmenes de plasma convaleciente con altos títulos de anticuerpos se asocia con una mayor tasa de supervivencia y una reducción en la duración de la hospitalización. La determinación del volumen óptimo de plasma convaleciente a administrar depende de varios factores, como la gravedad de la enfermedad, las características del paciente y la respuesta al tratamiento. En el Hospital Municipal de Cotahuma, se dio 200 ml y 400 ml de PCC, después de evaluar cuán grave estaba el paciente. Se observó que el 55,9 % (n=19) de los pacientes que ingresaron a la UCI recibieron 200 mL de PCC, mientras que el 38,3 % (n=13) recibieron 400 mL (ver Tabla 2).

Tabla 2. Descripción del volumen de plasma convaleciente transfundido, en relación al ingreso a UCI.

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

Para determinar la veracidad de la enfermedad por COVID-19, el equipo de salud evaluó los signos y síntomas, así como los estudios complementarios como radiografía de tórax, tomografía y exámenes de laboratorio, los cuales fueron fundamentales para determinar la gravedad de la enfermedad. El 44,1 % (n=15) de los pacientes con enfermedad grave fueron admitidos en la UCI, y el 47,1 % (n=16) de los pacientes con enfermedad moderadamente grave también fueron ingresados a la UCI (ver Tabla 3).

Tabla 3. Descripción del volumen de plasma convaleciente transfundido, en relación al ingreso a UCI.

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

Efecto del tratamiento con PCC en las enzimas AST y ALT.

El AST es una enzima utilizada en el diagnóstico de enfermedades del hígado y del corazón, y también está relacionada con el COVID-19.

Se observó que en los pacientes con COVID-19, los niveles de AST disminuyeron ligeramente de 50 a 43 U/L antes y después de recibir tratamiento con medicamentos. Por otro lado, los niveles de AST en los pacientes tratados con PCC disminuyeron de 70 a 63 U/L, aunque cabe recalcar que los niveles de AST en estos pacientes estaban por encima de los valores de referencia (valor de referencia: 10-37 U/L). Se halló una diferencia significativa entre los grupos de pacientes antes del tratamiento (*p <0,05) y también entre

los que no recibieron PCC y los que sí recibieron tratamiento farmacológico (** $p < 0,01$) (Figura 2A).

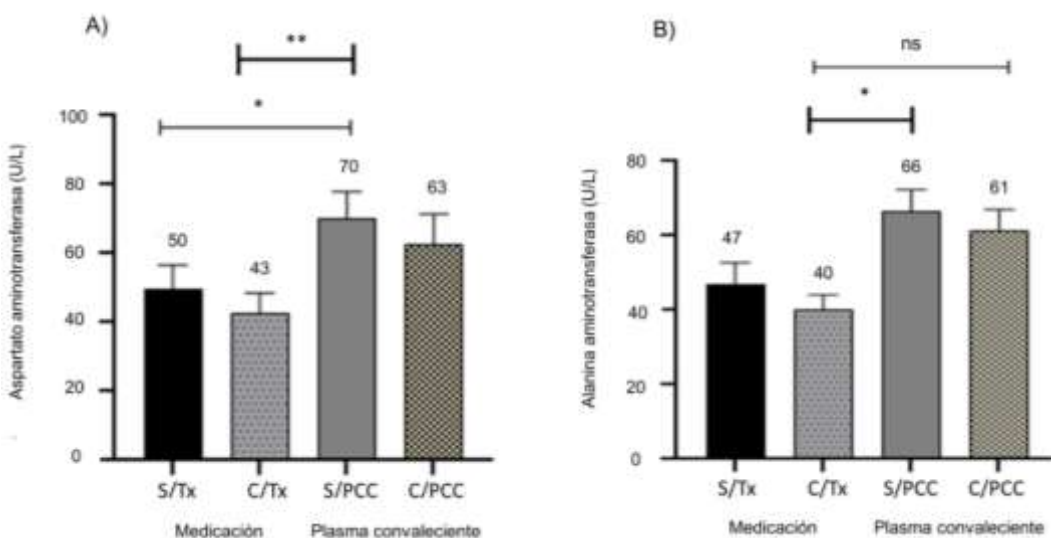


Figura 2. A) Comparación de los niveles sanguíneos de AST (U/L) entre los grupos de estudio con y sin tratamiento de plasma convaleciente y el panel de medicamentos; **B)** Comparación de los niveles sanguíneos de ALT (U/L) entre los grupos de estudio con y sin tratamiento de plasma convaleciente y el panel de medicamentos. S/Tx: antes del tratamiento; C/Tx: después del tratamiento; S/PCC: antes del tratamiento con plasma convaleciente; C/PCC: después del tratamiento con plasma convaleciente.

Se observó que los pacientes tratados con el panel de medicamentos presentaron una disminución en los niveles sanguíneos de ALT después del tratamiento, de 47 a 40 U/L. Por otro lado, el grupo de pacientes tratados con PCC también evidenciaron una disminución después del tratamiento, de 66 a 61 U/L. Aunque estas diferencias no son significativas, se observó que en ambos tratamientos disminuyeron los niveles de ALT, pero en los pacientes tratados con PCC, los niveles de ALT eran superiores en comparación con el grupo tratado con medicamentos. También se identificó una diferencia importante entre los grupos de pacientes previo a la transfusión de plasma convaleciente y después de recibir tratamiento con medicamentos ($*p < 0,05$) (Figura 2B).

Efecto del tratamiento de PCC en la enzima LDH.

La LDH ha sido asociada con la severidad y evolución del COVID-19. Observamos que niveles por encima de 1000 U/L señalaban gravedad y llevaban a la UCI.

El grupo de pacientes con tratamiento con el panel de medicamentos, evidenció una disminución después del tratamiento, de 645 a 557 U/L. Sin embargo, el grupo de

pacientes tratados con PCC también presentó una disminución de los niveles de LDH, de 812 a 722 U/L. Es importante resaltar que los pacientes tratados con PCC tenían niveles más altos de LDH en comparación con los tratados con medicamentos (ver Figura 3).

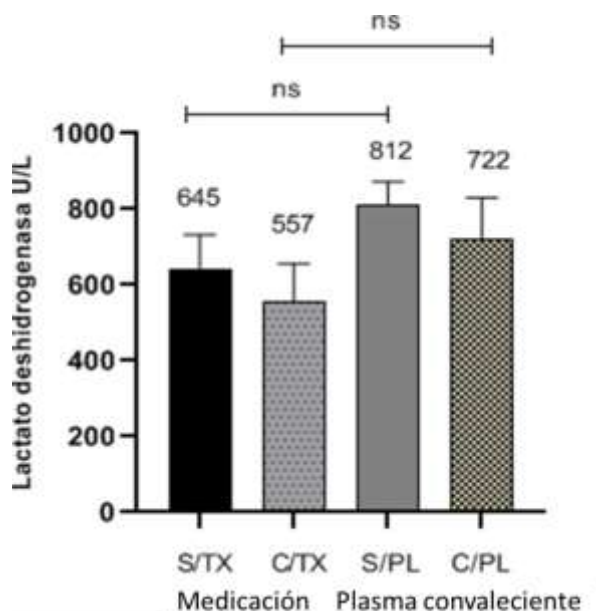


Figura 3. Comparación de los valores sanguíneos de LDH (U/L), en los grupos de estudio con/sin tratamiento de plasma convaleciente y el panel de medicamentos. S/Tx: antes del tratamiento; C/Tx: después del tratamiento; S/PCC: antes del tratamiento con plasma convaleciente; C/PCC: después del tratamiento con plasma convaleciente.

Efecto del tratamiento de plasma convaleciente en los niveles sanguíneos de la PCR. Los niveles séricos elevados de PCR son frecuentes en pacientes con enfermedad por COVID-19. Este biomarcador se utiliza para la clasificación de los pacientes y para predecir el pronóstico, ya que es considerada un biomarcador inflamatorio.

Pacientes que tomaron medicamentos mostraron una media de 81 mg/dL, que bajó a 51 mg/dL después del tratamiento con una diferencia estadísticamente significativa (* $p < 0,05$). De igual manera, pacientes que recibieron plasma convaleciente tenían inicialmente niveles de PCR de 104 mg/dL, que descendieron a 66 mg/dL con una diferencia estadísticamente significativa (* $p < 0,05$). Por otro lado, también hubo una diferencia significativa entre el grupo de pacientes antes de ser transfundidos y el grupo después del tratamiento con medicamentos (** $p < 0,01$) (ver Figura 4).

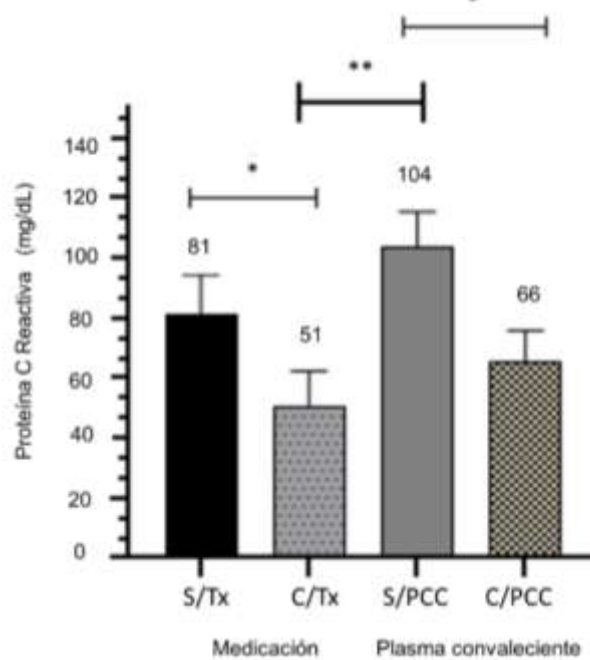


Figura 4. Comparación de los valores sanguíneos de la Proteína C Reactiva (mg/dL), en los grupos de estudio con/sin tratamiento de plasma convaleciente y el panel de medicamentos. S/Tx: antes del tratamiento; C/Tx: después del tratamiento; S/PCC: antes del tratamiento con plasma convaleciente; C/PCC: después del tratamiento con plasma convaleciente.

Efecto del tratamiento de PCC en el número de leucocitos.

Los glóbulos blancos, también conocidos como leucocitos, son un componente crucial del sistema inmunológico y juegan un papel fundamental en la defensa del organismo contra infecciones y enfermedades, incluida la infección por el virus SARS-CoV-2.

En la investigación llevada a cabo, se analizó el número de leucocitos, ya que su aumento señala avance en la inflamación. No se observaron cambios en el número de leucocitos en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento con medicamentos y se mantuvieron dentro del rango normal. A pesar de ello, en los pacientes que fueron tratados con PCC, se notó una disminución en el recuento de leucocitos post-transfusión, de 11514 a 10104 /mm³, aunque no se consideró una diferencia importante. El valor de referencia utilizado fue de 5000 – 10000/mm³ (ver Figura 5).

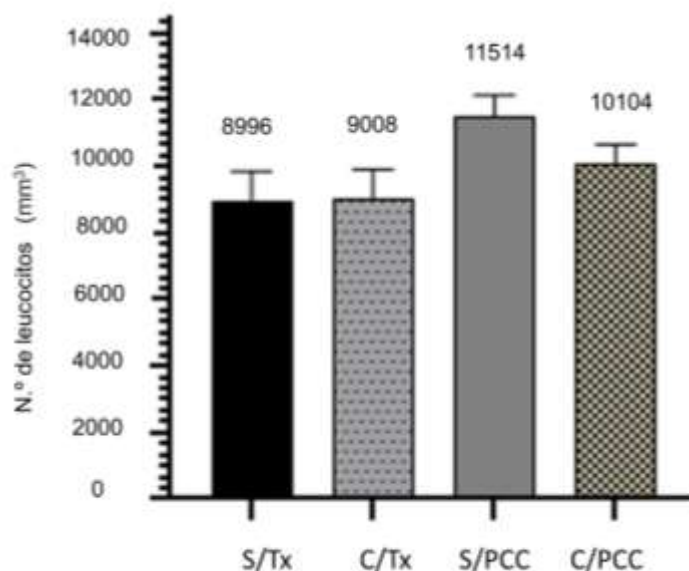


Figura 5. Comparación de los valores del recuento de leucocitos /mm³, en los grupos de estudio con/sin tratamiento de plasma convaleciente y el panel de medicamentos. S/Tx: antes del tratamiento; C/Tx: después del tratamiento; S/PCC: antes del tratamiento con plasma convaleciente; C/PCC: después del tratamiento con plasma convaleciente.

DISCUSIÓN

Los resultados indican que el sexo masculino presenta una mayor frecuencia en el ingreso a la UCI, con un 79,4 % (n=27), mientras que el 20,6 % (n=7) son mujeres. En cambio, el 68,7 % (n=46) de los pacientes que no fueron admitidos en la UCI son hombres. De acuerdo con los primeros estudios, la hormona testosterona en hombres se relaciona con efectos supresores en la función inmunológica, lo que podría justificar la mayor vulnerabilidad a enfermedades infecciosas observada en ellos (Izadi et al., 2023). Por otra parte, los hombres presentan una mayor frecuencia de padecimientos crónicos como hipertensión, diabetes y enfermedades cardiovasculares, lo que incrementa el riesgo de complicaciones graves por COVID-19. De igual manera, la escasa sensibilidad de las mujeres a las infecciones virales puede ser explicada por la protección proporcionada por las hormonas sexuales y el cromosoma X, los cuales tienen un papel fundamental en la estabilidad intrínseca y adaptativa (Yaqoub et al., 2021).

Investigaciones preliminares sugieren que no hay mejoras importantes en la mortalidad a los 28 días, la duración de la hospitalización, los días sin ventilación o la evolución de la enfermedad al utilizar plasma convaleciente. Esto podría deberse a varias razones: en primer lugar, la mayoría de los estudios se realizaron entre 2021 y 2022, cuando las variantes del SARS-CoV-2 se habían extendido ampliamente por todo el mundo, como

Delta y Ómicron. Además, ciertas mutaciones en las proteínas de la superficie del virus hacen que las variantes tengan mayor capacidad para evadir el sistema inmunológico, lo que disminuye la eficacia del PCC.

Por ende, es crucial la cantidad y calidad del plasma convaleciente empleado para tratar COVID-19, ya que influye directamente en la efectividad del tratamiento y en la recuperación del paciente. Es importante realizar una selección cuidadosa de los donantes de plasma y administrar la cantidad adecuada de plasma convaleciente para maximizar los beneficios del tratamiento.

Efecto del tratamiento de plasma convaleciente en las enzimas AST y ALT.

La AST y la ALT son enzimas que se encuentran en diferentes tejidos del cuerpo humano y tienen funciones específicas en el metabolismo (Hanson C et al., 1964). En pacientes con COVID-19, los niveles de AST y ALT en sangre aumentan, especialmente en los casos graves. Existe abundante evidencia clínica y bioquímica que indica que el SARS-CoV-2 puede infectar el tracto gastrointestinal y el sistema hepatobiliar (Pan, L. et al., 2020; Puelles, VG et al., 2020). Además, se han notificado con frecuencia transaminasas elevadas durante las etapas iniciales de la enfermedad (Guan et al., 2020; Arentz et al., 2020; Huang et al., 2020). Hasta el momento, pocos estudios han evaluado la importancia pronóstica de las transaminasas elevadas y otros datos de laboratorio hepatobiliares para los resultados clínicos, como la mortalidad hospitalaria y la necesidad de ingreso en la UCI en la COVID-19. Además, aunque se ha aislado el ARN viral del SARS-CoV-2 de muestras de hígado humano (Puelles, VG et al., 2020), pocos estudios han encontrado evidencia de hepatitis viral. La AST y la ALT son cruciales para diagnosticar, controlar y evaluar la eficacia del tratamiento en pacientes con COVID-19. Se realizaron mediciones de AST, determinando un promedio de 50 U/L previo al tratamiento con una combinación de fármacos y una leve reducción a 43 U/L posteriormente. En aquellos que fueron tratados con PCC, los niveles de AST disminuyeron de 70 U/L a 63 U/L, mostrando una diferencia significativa ($*p<0.05$) entre ambos grupos antes de la administración de los tratamientos. Asimismo, se registró una diferencia significativa en los niveles de AST en el grupo que recibió el panel de medicamentos en comparación con los niveles antes del tratamiento con plasma.

Respecto a ALT, biomarcador de daño hepático, se observó un valor inicial de 47 U/L, que disminuyó a 40 U/L tras la administración del panel de medicamentos. En el grupo

tratados con PCC, la variación fue mínima, pasando de 66 U/L a 61 U/L, con una diferencia significativa (* $p < 0.005$) solo entre el grupo tratado con medicamentos y los niveles anteriores a la administración de PCC.

Además, debido al aislamiento del ARN viral del SARS-CoV-2 de muestras de hígado humano (Puelles, VG et al., 2020), es probable que este virus infecte el tejido hepático. Entonces, es posible que el SARS-CoV-2 cause hepatitis viral y empeore la gravedad de la enfermedad. Es importante destacar que la ALT es un marcador más específico de lesión de los hepatocitos en comparación con la AST, que también se encuentra en otros tejidos (Giannini et al., 2005); por lo tanto, es posible que estas elevaciones representen otras manifestaciones de enfermedad sistémica. En el futuro, se deben estudiar los casos de insuficiencia hepática aguda en pacientes con COVID-19 para entender la relación entre el aumento de las transaminasas y los resultados clínicos en esta enfermedad (Wagner et al., 2021).

Efecto del tratamiento de plasma convaleciente, en la enzima LDH. Los pacientes con COVID-19 que tienen niveles elevados de LDH tienden a necesitar ayuda para respirar. En pacientes con neumonía, tener otras enfermedades puede empeorar la situación médica y el desenlace. 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).

LDH es un indicador importante de daño en los tejidos y de la afectación pulmonar provocada por el COVID-19. En el estudio realizado, se observó que no hubo diferencia significativa en ningún grupo de estudio sin o con tratamiento evaluado. Sin embargo, se evidenciaron ligeras disminuciones después de ambos tratamientos. Como es el caso, 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 tratados con PCC, también experimentó 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 se libera al torrente sanguíneo cuando las células se dañan o destruyen, y puede ser un marcador de daño celular y estrés oxidativo (Robergs et al., 2004). En pacientes con COVID-19, el incremento de LDH puede relacionarse con la inflamación en los

pulmones, daño en los tejidos y una respuesta inmunitaria desequilibrada. Además, los pacientes con niveles elevados de enzimas hepáticas al ingreso o al seguimiento tienen un mayor riesgo de complicaciones potencialmente mortales, ingreso en la UCI y muerte (Chadalavada et al., 2020; Hundt et al., 2020). Por lo tanto, el hígado y el tejido muscular podrían ser otras fuentes de LDH sérica. Los riesgos de enfermedad y muerte asociados con el aumento de LDH en sangre también pueden originarse en estos tejidos, además de los pulmones dañados (Ergenc et al., 2023).

Efecto del PCC en los niveles sanguíneos de la 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., 2020). Esta proteína inflamatoria aguda es un biomarcador altamente sensible para la inflamación, el daño tisular y la infección. Se ha evidenciado que los niveles de PCR están relacionados con los niveles de inflamación (Rainer et al., 2009). Los niveles de PCR pueden promover la fagocitosis y activar el sistema del complemento (Gershov D. et al., 2000). Es decir, la PCR se adhiere a los microorganismos y facilita su eliminación mediante la fagocitosis. También, los niveles en sangre de PCR se elevan en momentos de inflamación. Este biomarcador puede incrementarse por infecciones virales o bacterianas (Coster D et al., 2020). Al evaluar la PCR, se observó una diferencia significativa ($*p<0,05$) en el grupo antes y después del tratamiento con el panel de medicamentos. Asimismo, se observó una diferencia significativa ($*p<0,05$) en el grupo de pacientes antes y después del tratamiento con PCC. También se encontró una diferencia significativa ($**p<0,01$) entre los grupos 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 (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. Se ha notado que la cantidad de PCR puede disminuir después de recibir PCC 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 asociada con la infección por COVID-19. No obstante, es relevante mencionar que la reacción de cada paciente frente

al PCC puede variar, y no todos los pacientes verán una disminución 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.

Efecto del tratamiento de plasma convaleciente en el número de leucocitos.

De manera consistente, Huang y colaboradores (2020) informó que el porcentaje de pacientes con COVID-19 grave que tenían recuentos de leucocitos aumentados 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 leucocitos normales se correlaciona con la gravedad de la enfermedad.

Durante nuestro estudio, se compararon dos grupos de pacientes que recibieron diferentes tratamientos para combatir la infección por COVID-19. El segundo conjunto de participantes, compuesto por 31 pacientes, fue evaluado en términos del número de leucocitos por milímetro cúbico (GB). Antes de que recibieran la combinación de medicamentos, el promedio de leucocitos fue de 8996/mm³, incrementándose ligeramente a 9008/mm³ tras el tratamiento. No se encontró una diferencia significativa, y se puede resaltar que ambas medias se encontraban dentro del valor de referencia (5000-10000 /mm³). Por otro lado, en el grupo de pacientes a los que se les trató con PCC, antes de la transfusión, los pacientes presentaron una media de 11514/mm³ de GB. Después de dicho procedimiento, se observó una ligera disminución a 10104/mm³ de GB.

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 colaboran en la regulación de la respuesta del sistema inmunitario al detectar y eliminar 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, lo que puede debilitar la respuesta inmunológica del cuerpo y aumentar el riesgo de complicaciones y una enfermedad más grave (Piano et al., 2020). Además de eso, se ha notado que los individuos con COVID-19 severo presentan concentraciones elevadas de ciertos glóbulos

blancos, como los neutrófilos, los cuales podrían generar una reacción inflamatoria desmesurada y ocasionar perjuicios en los tejidos.

CONCLUSIONES

La diferencia de PCR en relación al efecto del plasma convaleciente frente a otro tratamiento fue notable. Es importante destacar que, en ciertas ocasiones, a los mismos pacientes se les dio distintas cantidades de plasma, lo que complicó la evaluación de si el volumen afectó los biomarcadores. Se observó que todos los pacientes que recibieron plasma de convalecientes tenían un estado de salud que iba desde moderado hasta crítico, y se observó una disminución en los biomarcadores después del tratamiento, lo que sugiere que esta terapia podría ser beneficiosa.

Se realizó una comparación entre este tratamiento y el protocolo de medicamentos para el COVID-19, donde se observó una diferencia significativa en la PCR. No obstante, es relevante señalar que esta comparación se llevó a cabo con el propósito de evidenciar los beneficios del plasma convaleciente.

AGRADECIMIENTOS. A la Dra. Rosario Bustos Asturizaga, quien fue la jefe responsable del laboratorio clínico del Hospital Municipal de Cotahuma, por la confianza y la disposición para llevar a cabo la investigación. Al Dr. Alfredo Salinas Elías, jefe médico del Hospital Municipal de Cotahuma, por otorgarnos la autorización para realizar la investigación.

REFERENCIAS

- Ali, N. (2020). Relationship between COVID-19 infection and liver injury: A review of recent data. *Frontiers in medicine*, 7. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00458>
- Annamaria, P., & Eugenia, Q. (2020). Anti-SARS-CoV-2 hyperimmune plasma workflow. *Transfus Apher Sci*, 5.
- Arentz, M., Yim, E., Klaff, L., Lokhandwala, S., Riedo, F. X., Chong, M., & Lee, M. (2020). Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington state. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 323(16), 1612. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4326>

- Bégin, P., Callum, J., & Jamula, E. (2021). Grupo de Estudio CONCOR-1. Plasma de convaleciente para pacientes hospitalizados con COVID-19: un ensayo mm3 controlado aleatorizado abierto. *Nat Med*.
- Bloch, E. M., Crowe, E. P., & Tobian, A. (2021). Coronavirus enfermedad 2019 plasma de convaleciente y el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo título neutralizante. *J Infectar Dis*, 223(5), 740–742.
- Bonny, T. S., Patel, E. U., & Zhu, X. (2021). Niveles de citoquinas y quimiocinas en plasma de convaleciente de enfermedad por coronavirus 2019. 8.
- 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
- Chadalavada, P., Padbidri, V., Garg, R., Alomari, M., Babar, A., Kewan, T., Ahuja, K. R., Contreras, J., Al-Jaghbeer, M. J., & Sanaka, M. R. (2020). Transaminases are potential biomarkers of disease severity in COVID-19 patients: A single-center experience. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.11555>
- Du Clos, T. W. (2000). Function of C-reactive protein. *Annals of Medicine*, 32(4), 274–278. <https://doi.org/10.3109/07853890009011772>
- Ergenc, I., Capar, E., Erturk, S., Buket, Bahramzade, G., Atalah, F., Kocakaya, D., Karakurt, S., Haklar, G., & Odabasi, Z. (2023). Diagnostic performance of lactate dehydrogenase (LDH) isoenzymes levels for the severity of COVID-19. *Journal of Medical Biochemistry*, 42(1), 16–26. <https://doi.org/10.5937/jomb0-37234>
- 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.
- Giannini, E. G. (2005). Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *Journal de l'Association Medicale Canadienne [Canadian Medical Association Journal]*, 172(3), 367–379. <https://doi.org/10.1503/cmaj.1040752>
- Guan, W.-J., Ni, Z.-Y., Hu, Y., Liang, W.-H., Ou, C.-Q., He, J.-X., Liu, L., Shan, H., Lei, C.-L., Hui, D. S. C., Du, B., Li, L.-J., Zeng, G., Yuen, K.-Y., Chen, R.-C., Tang, C.-L., Wang, T., Chen, P.-Y., Xiang, J., ... Zhong, N.-S. (2020). Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China. *The New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2002032>

- Hanson, C., & Cleland, W. (1964). Estudios cinéticos de isoenzimas de transaminasas glutámico oxaloacéticas. *Bioquímica*, 3, 338–345.
- Henry, B. M., Aggarwal, G., Wong, J., Benoit, S., Vikse, J., Plebani, M., & Lippi, G. (2020). Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. *The American Journal of Emergency Medicine*, 38(9), 1722–1726. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.05.073>
- 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, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30183-5)
- Hundt, M. A., Deng, Y., Ciarleglio, M. M., Nathanson, M. H., & Lim, J. K. (2020). Abnormal liver tests in COVID-19: A retrospective observational cohort study of 1,827 patients in a major U.s. hospital network. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 72(4), 1169–1176. <https://doi.org/10.1002/hep.31487>
- Izadi, N., Shahbazi, F., & Mokhayeri, Y. (2023). Ingreso a la unidad de cuidados intensivos y factores asociados en pacientes hospitalizados por COVID-19: un estudio de cohorte retrospectivo nacional en Irán Abierto *BMJ*. *BMJ*.
- Jin, Z., Zheng, M., Shi, J., Ye, X., Cheng, F., & Chen, Q. L. (2021). Análisis de correlación entre ácido úrico sérico, nivel de prealbúmina, lactato deshidrogenasa y gravedad de COVID-19. *Frente Mol Biosci*, 8. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.61583>
- Jothimani, D., Venugopal, R., Abedin, M. F., Kaliamoorthy, I., & Rela, M. (2020). COVID-19 and the liver. *Journal of Hepatology*, 73(5), 1231–1240. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.06.006>
- Khalil, R. H., & Humadi, N. (2020). Tipos de reactivos de fase aguda y su importancia en la vacunación. *Informes Biomédicos*, 12, 143–152.
- Klein, S. L., Pekosz, A., & Park, H. S. (2020). El sexo, la edad y la hospitalización impulsan las respuestas de anticuerpos en una población de donantes de plasma convalecientes de COVID-19. *J Clin Invest*, 130(11), 6141–6150.
- Li, T., Qiu, Z., Zhang, L., Han, Y., He, W., Liu, Z., Ma, X., Fan, H., Lu, W., Xie, J., Wang, H., Deng, G., & Wang, A. (2004). Significant changes of peripheral T lymphocyte subsets in patients with severe acute respiratory syndrome. *The Journal of Infectious Diseases*, 189(4), 648–651. <https://doi.org/10.1086/381535>

- Marjot, T., Moon, A. M., Cook, J. A., Abd-El Salam, S., Aloman, C., Armstrong, M. J., Pose, E., Brenner, E. J., Cargill, T., Catana, M.-A., Dhanasekaran, R., Eshraghian, A., García-Juárez, I., Gill, U. S., Jones, P. D., Kennedy, J., Marshall, A., Matthews, C., Mells, G., ... Webb, G. J. (2021). Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: An international registry study. *Journal of Hepatology*, 74(3), 567–577. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.09.024>
- Ministerio de salud del estado plurinacional de Bolivia. Guía para el Manejo de la COVID 19 - Actualización. (2021).
- Pan, L., Mu, M., Yang, P., Sun, Y., Wang, R., Yan, J., Li, P., Hu, B., Wang, J., Hu, C., Jin, Y., Niu, X., Ping, R., Du, Y., Li, T., Xu, G., Hu, Q., & Tu, L. (2020). Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: A descriptive, cross-sectional, multicenter study. *The American Journal of Gastroenterology*, 115(5), 766–773. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000620>
- Patel, E. U., Bloch, E. M., & Clarke, W. (2021). Rendimiento comparativo de cinco ensayos serológicos disponibles comercialmente para detectar anticuerpos contra el SARS-CoV-2 e identificar individuos con títulos neutralizantes altos. *J Clin Microbiol*, 59(2), e02257-2277.
- 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.
- Puelles, V. G., Lütgehetmann, M., Lindenmeyer, M. T., Sperhake, J. P., Wong, M. N., Allweiss, L., Chilla, S., Heinemann, A., Wanner, N., Liu, S., Braun, F., Lu, S., Pfefferle, S., Schröder, A. S., Edler, C., Gross, O., Glatzel, M., Wichmann, D., Wiech, T., ... Huber, T. B. (2020). Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *The New England Journal of Medicine*, 383(6), 590–592. <https://doi.org/10.1056/nejmc2011400>
- Rainer, T. H., Chan, C., & Leung, M. F. (2009). Utilidad diagnóstica de la relación CRP a neopterinina en pacientes con infecciones agudas del tracto respiratorio. *Revista de Infección*, 58(2), 123–130.
- Robergs, R. A., Ghiasvand, F., & Parker, D. (2004). Bioquímica de la acidosis metabólica inducida por el ejercicio. *Revista estadounidense de fisiología: fisiología regulatoria, integradora y comparada*. 287, R502-516

- Samprathi, M., & Jayashree, M. (2021). Biomarcadores en COVID-19: una revisión actualizada. *Front Pediatr*, 8.
- Szalai, A. J., Furgoneta Ginkel, F. W., Dalrymple, S. A., Murray, R., Mcghee, J. R., & Volanakis, J. E. (1998). Requisitos de testosterona e IL-6 para la expresión génica de la proteína C reactiva humana en ratones transgénicos. *La Revista de Inmunología*, 160, 5294–5299.
- Thompson, D., Pepys, M. B., & Wood, S. P. (1999). The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure (London, England: 1993)*, 7(2), 169–177. [https://doi.org/10.1016/s0969-2126\(99\)80023-9](https://doi.org/10.1016/s0969-2126(99)80023-9)
- Tian, D., & Ye, Q. (2020). Hepatic complications of COVID-19 and its treatment. *Journal of Medical Virology*, 92(10), 1818–1824. <https://doi.org/10.1002/jmv.26036>
- Tillett, W. S., & Francis, T., Jr. (1930). Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *The Journal of Experimental Medicine*, 52(4), 561–571. <https://doi.org/10.1084/jem.52.4.561>
- Wagner, J., Garcia-Rodriguez, V., Yu, A., Dutra, B., Larson, S., Cash, B., DuPont, A., & Farooq, A. (2021). Elevated transaminases and hypoalbuminemia in Covid-19 are prognostic factors for disease severity. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89340-y>
- Yaqoub, L., Elgendy, I. Y., & Pepino, C. J. (2021). Diferencias de sexo y género en COVID-19: más para aprender *Am Heart J Plus. Am Heart J Plus. Am Heart J Plus*.
- 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., Ding, N., Yang, G., Peng, W., Tang, F., Guo, C., & Chai, X. (2020). Serum lactate dehydrogenase level may predict acute respiratory distress syndrome of patients with fever infected by SARS-CoV-2. *Annals of translational medicine*, 8(17), 1118–1118. <https://doi.org/10.21037/atm-20-2411>