

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



**“ESTUDIO FASE II EVALUANDO LA SEGURIDAD DE APLICACIÓN
TEMPRANA AMBULATORIA DE PLASMA DE PACIENTES CURADOS
DE COVID-19 EN SUJETOS CON INFECCIÓN POR SARS-COV-2”**

POR

DR. JUAN DIEGO LECONA GARCÍA

COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE

ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA

FEBRERO 2022

**"ESTUDIO FASE II EVALUANDO LA SEGURIDAD DE APLICACIÓN
TEMPRANA AMBULATORIA DE PLASMA DE PACIENTES CURADOS
DE COVID-19 EN SUJETOS CON INFECCIÓN POR SARS-COV-2"**

Aprobación de la tesis:



**Dr. Eduardo Pérez Alba
Director de tesis
Coordinador de Enseñanza**



**Dr. med. Adrián Camacho Ortiz
Jefe del Servicio de Infectología**



**Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado**

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

Dedico este trabajo a:

A mi familia, a mis maestros y a mis amigos. En especial, a aquellos que
son esas 3 personas en una sola.

A todos aquellos que dieron de su persona en los casos interesantes. En
especial, a aquellos que la dieron en los genéricos.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1.	
RESUMEN.....	1
Capítulo II	
2.	
INTRODUCCIÓN.....	2
Capítulo III	
3.	
JUSTIFICACIÓN.....	4
Capítulo IV	
4.	
HIPÓTESIS.....	6

Capítulo V

5.	
OBJETIVOS.....	7

Capítulo VI

6. MATERIAL Y	
MÉTODOS.....	9

Capítulo VII

7.	
RESULTADOS.....	14

Capítulo VIII

8.	
DISCUSIÓN.....	21

Capítulo IX

9.

CONCLUSIÓN.....24

Capítulo X

10.

BIBLIOGRAFÍA.....25

Capítulo XII

11. RESUMEN

AUTOBIOGRÁFICO.....29

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1	Página
Características de la población de estudio.....	17
Tabla 2	Página
Resultados.....	19

CAPÍTULO I

RESUMEN

El tratamiento temprano de la infección por SARS-CoV-2 es un área de investigación activa. En este estudio fase II se evaluó la seguridad de la aplicación de plasma de pacientes curados de COVID-19 en sujetos infectados, sintomáticos, con 3 días o menos de evolución. Se incluyó 30 sujetos y el 13% de ellos presentó una reacción adversa a la infusión. No se reportó anafilaxia. Se reportó una defunción en la población estudiada. Se reportó 2 hospitalizaciones con un promedio de estancia intrahospitalaria de 4 días. El 66% de los sujetos presentó, al día 14, niveles positivos para IgG de SARS-CoV-2 y 26% de los sujetos persistió con PCR detectada en hisopado nasofaríngeo. La infusión de plasma desencadenó eventos adversos en un porcentaje mayor de lo esperado en comparación a lo reportado en la literatura para pacientes que reciben plasma por cualquier causa. Se deben realizar más estudios para probar la eficacia y seguridad del tratamiento.

CAPÍTULO II

INTRODUCCIÓN

Cornavirus Disease 2019 (COVID-19) representa una emergencia mundial. La enfermedad es causada por un virus, identificado en Hubei China en diciembre de 2019, llamado Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2).¹ El virus ha afectado directamente más de 265,000,000 personas.² En México, se reportan más de 3,000,000 de personas diagnosticadas y una mortalidad de 7%.² La hipoxemia es la complicación más frecuente posterior a la infección.^{1,3,4} Hasta el 80% de los pacientes, no presentan complicaciones posteriores a la infección por SARS-CoV-2⁵. Las complicaciones son más frecuentes en personas con factores de riesgo como edad avanzada, obesidad, diabetes mellitus 2, hipertensión, enfermedad renal crónica, entre otras⁵.

Debido a la emergencia sanitaria se han probado distintos tratamientos para COVID-19. Dentro de estos tratamientos se ha propuesto

la terapia con plasma convaleciente. Sin embargo, ha habido controversia en la eficacia del tratamiento ⁶⁻¹¹.

El tratamiento de la infección por SARS-CoV-2 representa un área de investigación activa. Actualmente, no hay tratamientos para infección por SARS-CoV-2 en etapas tempranas disponibles de forma masiva por lo que en el presente estudio se evalúa la seguridad de la infusión ambulatoria de plasma de pacientes recuperados para sujetos en etapas tempranas de la infección por SARS-CoV-2.

CAPÍTULO III

JUSTIFICACIÓN

No existe evidencia en la literatura sobre el beneficio de la transfusión de plasma convaleciente en el tratamiento temprano de la infección por SARS-CoV-2. El presente trabajo busca determinar la seguridad de la administración de plasma para esta indicación.

El plasma convaleciente fue una de las primeras terapias probadas contra SARS CoV-2.^{6,11} Comparado con inmunización activa, la terapia con plasma convalesciente no necesita de tiempo y factores del huesped para la respuesta inmune. Teniendo el antecedente de ser una terapia para detener brotes de poliomielitis, sarampión e influenza. Fue utilizado en 2003 como medida terapeutica en un brote de Severe acute respiratory syndrome (SARS) en Hong Kong¹² y en 2013 como una de las terapias empleadas para la epidemia de ébola en Sierra Leona¹³. En 2015, se reportó un metaánalisis demostrando reducción de la mortalidad de la terapia de

plasma convalesciente en infección por Severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV).¹⁴

Se han publicado distintos estudios de plasma convalesciente en infección por SARS-CoV-2.⁶⁻¹¹ En Junio 2020, Li *et al* publicaron un ensayo clínico aleatorizado en donde se publicó que el plasma convalesciente en infección crítica o grave no se asoció con mejoría clínica.¹⁰ En Febrero 2021, Libster *et al* publicó un ensayo clínico aleatorizado de 160 pacientes en donde se demostró que la administración de plasma en pacientes mayores a 65 años se asoció con una reducción en la progresión de COVID-19.¹⁵

En la infusión de plasma no convalesciente se describe una incidencia de reacciones alérgicas a la transfusión menor a 3% en donde se encuentran urticaria, prurito y eritema. La tasa de anafilaxia e hipotensión es de 1:18,000 a 1:172:000 transfusiones.¹⁶ La tasa de eventos adversos a la infusión de plasma convalesciente reportada por Libster *et al*, en población mayor a 65 años, fue de 0 eventos con búsqueda intencionada de sobrecarga de volumen, reacción alérgica, tromboflebitis, hematoma en sitio de punción, hiperventilación y síndrome vasovagal.¹⁵

CAPÍTULO IV

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS PRINCIPAL

- Los sujetos con infección temprana por SARS-CoV-2 que reciban plasma de pacientes curados de COVID-19 tendrán reacciones adversas en menos del 5%.

HIPÓTESIS NULA

- Los sujetos con infección temprana por SARS-CoV-2 que reciban plasma de pacientes curados de COVID-19 no tendrán reacciones adversas en menos del 5%.

CAPÍTULO V

OBJETIVOS

OBJETIVO PRIMARIO

Evaluar el perfil de seguridad del plasma de pacientes curados de COVID-19 en sujetos con infección por SARS-CoV-2 incluyendo, pero no limitado a:

- Erupciones cutáneas (dermatosis).
- Broncoespasmo que pone en riesgo la vida.
- Edema pulmonar agudo no cardiogénico en las 6 horas posteriores a la intervención del estudio que sugiera lesión pulmonar aguda producida por transfusión.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Determinar la tasa de hospitalización hasta los 14 días después de la infusión del plasma de pacientes curados de COVID-19 en sujetos con infección por SARS-CoV-2.
- Determinar la mortalidad por cualquier causa hasta 14 días después de la infusión de plasma de pacientes curados de COVID 19 en sujetos con infección por SARS-CoV-2.
- Comparar los títulos de anticuerpos séricos anti-SARS-CoV-2 en los sujetos al día 0, 7 y 14.

CAPÍTULO VI

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio de fase II unicentrico, un brazo, para el tratamiento de infección por SARS-CoV-2.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Criterios de Inclusión para receptores:

1. Hombres o mujeres ≥ 18 años. Si es mujer en edad fértil debe acordar a practicar abstinencia o a utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el periodo de estudio.
2. Acceso vascular adecuado para administración de hemocomponentes.

3. Real Time-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) o Prueba de Antígeno de SARS-CoV-2 positivo.
4. Prueba de embarazo negativa en caso de tratarse de una mujer en edad reproductiva.
5. Firma de documento probatorio de consentimiento informado.
6. Evolución clínica menor a 48 horas a momento de toma de muestra de RT-PCR o antígeno de SARS-CoV-2 que requiera o no hospitalización.

Criterios de Exclusión para receptores:

1. Nueva alteración del estado de alerta que no revierte posterior a intervenciones 60 minutos posteriores a su ingreso hospitalario.
2. PAM \leq 65mmHg a pesar de resucitación inicial a su llegada al centro.
3. Pacientes embarazadas o lactando.
4. Pacientes que expresen disponibilidad o disposición limitada para la cita de infusión o citas de seguimiento.
5. Contraindicación a la transfusión o historia de reacciones severas previas a hemoderivados.
6. Haber recibido cualquier hemoderivado en los últimos 120 días.

Criterios de Inclusión para donadores:

1. Traer identificación oficial con fotografía vigente (INE, licencia de conducir, pasaporte o Cédula profesional).
2. Edad de 18 a 65 Años
3. Ayuno mínimo de 4 horas, no mayor de 12 horas (último plato fuerte).
4. No enfermedades del corazón, no antecedentes de epilepsia.
5. Hipertensión arterial en control.
6. Diabéticos en control, no uso de insulina.
7. No haber padecido hepatitis después de los 10 años de edad.
8. PCR previa positiva o IgG de SARS-CoV-2.
9. Mas de 3 semanas sin síntomas de COVID-19.
10. Talla mayor o igual a 1.60 m y peso mayor o igual a 50kg.

Criterios de Exclusión para donadores:

1. Pacientes con síntomas de tos, rinorrea, diarrea, infección o alguna alergia presente.
2. Pacientes con embarazos previos.
3. Pacientes con embarazo actual o lactando.
4. Pacientes con vacuna en los últimos 28 días.
5. Pacientes con ingesta de alcohol en últimas 36 horas.
6. Pacientes con tatuajes, piercing o acupuntura en menos de 1 año.
7. Pacientes con tratamiento dental en última semana.
8. Pacientes con cirugía en los últimos 6 meses.

VARIABLES DE ESTUDIO

Se registrará de cada sujeto un folio numérico asignado al momento de la infusión, la edad, género, fecha de inicio de síntomas, fecha de aleatorización, presencia de comorbilidades, inmunosupresión previa, signos vitales al ingreso al protocolo, tasa de hospitalización, septicemia, choque séptico, supervivencia al día 14, días de estancia intrahospitalaria en caso de requerirlo, fecha de egreso, días de estancia en terapia intensiva, días de ventilación mecánica, días de oxígeno con puntas nasales de alto flujo, requerimiento de terapia de reemplazo renal, eventos adversos, eventos adversos serios, sobreinfección bacteriana. Se definirá la clasificación de la OMS de progresión definiendo enfermedad leve como cuadro sintomático, moderada como datos clínicos de neumonía, grave como mayor a 30 respiraciones por minuto o saturación periférica menor a 90% y crítica si hay datos de síndrome de dificultad respiratoria aguda¹⁸.

Los paraclínicos a evaluar al ingreso al protocolo serán leucocitos, linfocitos, plaquetas, creatinina, albumina, tasa de filtrado glomerular calculada por MDRD, AST, ALT, DHL, CPK, magnesio, potasio, troponina,

ferritina, proteína c reactiva, lactato, interleucina 6 (IL-6) por Inmunoensayo por Quantikine ELISA, medición de inmunoglobulina G contra SARS-CoV-2 (por metodología de inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas). Se determinará también el ciclo umbral (CT, por las siglas en inglés de cycle threshold) al diagnóstico infección por SARS-CoV-2 por RT-PCR, a partir de hisopado nasofaríngeo realizando la extracción de ácidos nucleicos empleando el sistema Microlab Nimbus IVD (Hamilton, Reno NV, USA) con el kit viral STARMmag96 (Seegene, Seúl, Korea) y llevando a cabo la RT-qPCR con el kit Logix Smart COVID-19 (Co-Diagnostics Inc, Salt Lake City, UT) y el termociclador BioRad CFX (BioRad, Hercules, CA),

TAMAÑO DE LA MUESTRA

El estudio no es muestral debido a que se espera aleatorizar a todos los sujetos que cumplan con criterios de inclusión, sin criterios de exclusión, hasta agotar las existencias de plasma o hasta que no se presenten más casos de COVID-19.

CAPÍTULO VII

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se realizó búsqueda intencionada en la población que acudió a realizarse muestra de septiembre 2020 a febrero 2021. Un sujeto no tuvo oportunidad de recibir tratamiento temprano por falta de disponibilidad de plasma del grupo sanguíneo, por lo que fue excluido del estudio. Todos los sujetos recibieron un oxímetro de pulso para el seguimiento ambulatorio y se les dieron datos de alarma.

Se presenta un estudio donde se incluyeron 30 sujetos. La edad promedio de la población estudiada fue de 60 años. El tiempo promedio entre el inicio de síntomas y la administración de plasma fue de 2.5 días. Las mujeres representaron el 43% de los participantes. El 80% de los participantes presentaron factores de riesgo. Los principales factores de riesgo fueron edad mayor a 50 años (60%) obesidad (33%), hipertensión arterial sistémica (23%) y diabetes mellitus 2 (16%). Al seguimiento se

presentaron el 93% de los sujetos y 2 sujetos no acudieron a seguimiento en el día 14. El promedio de CT al momento de diagnóstico fue de 17.6. Uno de los sujetos, recibió una dosis de la vacuna Pfizer-BioNTech un día previo al inicio de síntomas. El resto de los participantes no contaban con vacunación contra SARS CoV-2.

El desenlace primario de seguridad fue presentado en 13% de la población. Dos sujetos presentaron prurito posterior a la administración, dos sujetos presentaron dermatosis generalizada posterior a la administración. Uno de los sujetos presentó prurito y dermatosis generalizada. No se reportaron reacciones anafilácticas. Ninguno de los eventos presentados amerito prolongación de la vigilancia hospitalaria o amerito ingreso hospitalario. Se reportó a banco de sangre las reacciones adversas relacionadas a transfusión y todas ocurrieron posterior a la administración del plasma sin ameritar suspensión de transfusión de acuerdo con lo establecido en la NOM-253-SSA1-2012.¹⁷ La defunción fue reportada a comité de ética como evento adverso serio.

En cuanto a los desenlaces secundarios, dos de los sujetos requirieron hospitalización, uno de ellos por hipoxemia. Dos de los sujetos presentaron progresión de la enfermedad, representando un 6% de la población estudiada. Uno de los sujetos presentó enfermedad grave y otro de ellos, progresó a enfermedad crítica y posteriormente falleció. Uno de los

sujetos fue hospitalizado y otro fue manejado de forma ambulatoria. La mortalidad en el grupo de estudio fue de 2%. El sujeto que falleció, acudió al hospital posterior a estar manejado con oxígeno de forma ambulatoria. Al momento del ingreso al hospital, se presentó con enfermedad crítica, tuvo necesidad de apoyo con ventilación mecánica invasiva y terapia de sustitución renal continua. A pesar del manejo, al sexto día de estancia intrahospitalaria presentó paro cardiorrespiratorio asociado a hipoxemia.

De los 30 sujetos, uno presentaba IgG para SARS-CoV-2 en 1.22 AU/ml al día 0 del protocolo, el cual representa un resultado positivo de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Veinte sujetos presentaban IgG positivo para SARS-CoV-2 al día 14 del protocolo. Siete pacientes presentaron anticuerpos IgG para SARS-CoV-2 en niveles no detectados al día 14.

Los niveles de IL-6, en promedio, presentaron una tendencia a la elevación entre el día 14 con respecto al día 0. En nueve sujetos se presentó un nivel mayor a 50 pg/ml al día 0 de protocolo teniendo como nivel máximo 430 pg/ml en uno de los pacientes. Al día 14, el 26% de los pacientes persistía con PCR detectado.

TABLA 1. Características de la población de estudio. Cycle threshold (CT), Interleucina-6 (IL-6) pg/ml, Estancia intrahospitalaria (EIH), Días de inicio de síntomas (DIS)

	Edad	Género	Factores de riesgo	CT al diagnóstico	IL-6 al ingreso	EIH (días)	Defunción (DIS)
1	32	Hombre	0	17.6	5.21	No	No
2	24	Mujer	0	25.6	57.9	No	No
3	35	Hombre	0	16.4	102.94	No	No
4	30	Hombre	0	16.5	7.76	No	No
5	22	Mujer	1	12.2	4.36	No	No
6	27	Hombre	1	16.69	ND	Sí (2)	No
7	23	Mujer	0	18.78	219.09	No	No
8	59	Hombre	2	15.9	1.67	No	No
9	56	Hombre	4	16	141.33	No	No
10	53	Mujer	1	24.7	32.97	No	No
11	71	Hombre	4	16.5	129.15	No	No
12	60	Hombre	1	17.05	51.1	No	No
13	59	Hombre	1	16.06	0.67	No	No
14	30	Mujer	1	15.2	20.5	No	No
15	48	Mujer	2	ND	28.72	No	No
16	30	Mujer	2	18.2	1.81	No	No
17	55	Hombre	5	15.8	51.52	No	No
18	59	Hombre	1	15.8	19.37	No	No
19	60	Mujer	2	19.95	74.05	No	No

20	60	Hombre	2	16.9	430.14	No	No
21	50	Mujer	1	ND	34.53	No	No
22	43	Mujer	0	25.5	2.09	No	No
23	63	Mujer	1	20.59	1.1	No	No
24	56	Hombre	2	27.05	48.41	No	No
25	50	Hombre	2	15.16	43.45	No	No
26	61	Mujer	2	ND	ND	No	No
27	55	Mujer	2	17.82	1.24	No	No
28	28	Hombre	1	16.79	12.86	No	No
29	64	Hombre	2	11.67	45.01	Sí (6)	Sí (16)
30	55	Hombre	1	18.8	0.53	No	No

TABLA 2. Resultados. Características demográficas y desenlaces. Cycle threshold (CT), Interleucina-6 (IL-6), Inmunoglobulina G (IgG), Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)

	Resultados (min-max / %)
Edad	60.3 (23 - 71)
Mujeres	13/30 (43%)
Días inicio de síntomas	2.5 (1-3)
Diabetes mellitus 2	5/30 (16%)
Hipertensión arterial sistémica	7/30 (23%)
Obesidad	10/30 (33%)
CT al ingreso	17.6 (11.67-27.05)
IL-6 al ingreso	7.8 (0.53-430.1)
IgG SARS CoV-2 al día 14	6.49 (0.59-9.8)
Eventos adversos totales	4/30 (13%)

Eventos adversos serios	1/30 (3%)
Eventos adversos inmediatos no serios	3/30 (10%)
Hospitalización	2/30 (6%)
Hipoxemia	2/30 (6%)
Mortalidad	1/30 (3%)

CAPÍTULO VIII

DISCUSIÓN

La infusión de plasma de pacientes curados de COVID-19 en pacientes con infección por SARS-CoV-2 ha sido una de las terapias utilizadas en la pandemia. Actualmente las guías de manejo recomiendan la utilización de plasma en pacientes hospitalizados únicamente en el contexto de un ensayo clínico.^{8,18} No hay recomendación sobre el uso ambulatorio de plasma. El inicio de terapia temprana para la infección por SARS-CoV-2 es un área de investigación activa en donde se están probando diferentes tratamientos como anticuerpos monoclonales, medicamentos antivirales entre otros.⁸

El presente estudio tiene resultados similares a los publicados por Wang et al y por Guan et al en donde se publica una mortalidad del 4.3% y 1.9%.^{3,4} En el estudio realizado por Libster et al, se incluyó una población con mayor edad que la publicada en este estudio, lo que podría explicar la disminución en la tasa de mortalidad ya que en ese estudio se reporta una mortalidad del 16%¹⁵.

La progresión a enfermedad grave fue menor a la descrita en la publicación de Wu en donde se estableció que el 14% de los pacientes progresaban a enfermedad grave y 5% a enfermedad crítica⁵. En este estudio el 3% progresó a una enfermedad grave y 3% a enfermedad crítica. Son necesarios más estudios para concluir que este sea un efecto de plasma.

El paciente que progreso a enfermedad crítica no pudo ser identificado por el índice de desregulación inmunológico. Sin embargo, 4 de los otros pacientes presentaban un índice mayor 100. La progresión a enfermedad crítica del paciente no fue identificada por la escala COVID-GRAM, ni por índice de desregulación inmunológico^{19,20}.

La tasa de reacciones alérgicas relacionadas a la transfusión fue el doble de las esperadas en una transfusión de plasma de acuerdo a lo reportado por Pandey y Vynas¹⁶. Lo anterior, posiblemente a la elevada presencia de anticuerpos en el plasma convalescente que llevaron a cabo una respuesta inmune temprana, no sostenida en el receptor. Ninguna de las reacciones alérgicas reportadas en este estudio ameritó aumento de la vigilancia intrahospitalaria ni ingreso intrahospitalario. En este estudio, no se reporta anafilaxia como lo reportó Libster en su estudio con plasma convalescente¹⁵. Sin embargo, en el estudio de Libster no se reportan reacciones alérgicas relacionadas a transfusión.

Este estudio no está diseñado para evaluar la eficacia del plasma, sin embargo, se exhorta a la comunidad científica para realizar un estudio con mayor escala para investigar esta posibilidad terapéutica. Las principales fortalezas del estudio son la inclusión de pacientes en etapa muy temprana de la infección, la inclusión de pacientes de alto riesgo y apego de los pacientes en el seguimiento del protocolo. Una de las debilidades del estudio fue la baja disponibilidad de plasma de distintos grupos sanguíneos que llevó a la exclusión de una paciente durante el periodo de estudio.

CAPÍTULO IX

CONCLUSIÓN

En conclusión, el uso de plasma de pacientes curados de COVID-19 en pacientes con infección por SARS-CoV-2 de forma temprana presenta una terapia disponible en nuestro medio. En este estudio se presenta la seguridad del tratamiento reportando un aumento de reacciones alérgicas relacionadas a transfusión comparado con los plasmas no convalecientes. En este estudio como en los reportados previamente, no se reportan eventos de anafilaxia. Este trabajo presenta también las bases para realizar un siguiente estudio para analizar la eficacia del tratamiento. La terapia temprana aún no está establecida en las guías de tratamiento internacionales. La infusión ambulatoria permite el uso temprano de tratamiento de forma segura sin embargo, con un aumento en la incidencia de reacciones alérgicas en comparación con plasma no convaleciente.

CAPÍTULO X

BIBLIOGRAFÍA

1. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*. 2020;395(10223):470-473. doi:10.1016/S0140-6736(20)30185-9
2. John Hopkins University. COVID-19 Map. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Recuperado el 04 de Diciembre del 2021.
3. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. February 2020. doi:10.1056/NEJMoa2002032
4. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc*. March 2020. doi:10.1001/jama.2020.1585

5. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020. doi:10.1001/jama.2020.2648
6. Chai KL, Valk SJ, Piechotta V, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. *Cochrane database Syst Rev.* 2020;10:CD013600. doi:10.1002/14651858.CD013600.pub3
7. Chen P, Nirula A, Heller B, et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(3):229-237. doi:10.1056/nejmoa2029849
8. Cheng VC, Edwards KM, Gandhi R, Gallagher J. IDSA Guidelines COVID Treatment Last updated January 8, 2021 and posted online at www.idsociety.org/COVID19guidelines. Please check website for most updated version of these guidelines. 2021:0-137.
9. Joyner MJ, Carter RE, Senefeld JW, et al. Convalescent Plasma Antibody Levels and the Risk of Death from Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(11):1015-1027. doi:10.1056/nejmoa2031893
10. Li L, Zhang W, Hu Y, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and

Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(5):460-470. doi:10.1001/jama.2020.10044

11. Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients with COVID-19 with Convalescent Plasma. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(16):1582-1589. doi:10.1001/jama.2020.4783
12. Wong YCR, Wong YOYSWS, Ng CKLMHL, Wong PCKC, Cheng CBLG. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;(March 2003):44-46. doi:10.1007/s10096-004-1271-9
13. Sahr F, Ansumana R, Massaquoi TA, Idriss BR. Evaluation of convalescent whole blood for treating Ebola Virus Disease in Freetown , Sierra Leone. *J Infect*. 2016;(November). doi:10.1016/j.jinf.2016.11.009
14. Mair-jenkins J, Saavedra-campos M, Baillie JK, et al. The Effectiveness of Convalescent Plasma and Hyperimmune Immunoglobulin for the Treatment of Severe Acute Respiratory Infections of Viral Etiology: A Systematic Review and Exploratory Meta-analysis. *JID*. 2015;211. doi:10.1093/infdis/jiu396
15. Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, et al. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. *N Engl J Med*. 2021;384(7):610-618. doi:10.1056/nejmoa2033700

16. Pandey S, Vynas G. Adverse Effects of Plasma Transfusion. *Transfusion*. 2012 May (52). doi:10.1111/j.1537-2995.2012.03663.x
17. Arreola N. NORMA Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012, Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos. *Diario Oficial de la Federación*. 26 de Octubre del 2012.
18. WHO. Clinical management Clinical management : Living guidance COVID-19. *World Heal Organ*. 2021;(January).
19. Franco Granillo J, Sánchez Aguirre JS, Palacios Chavarría A, Gaytán García CJ. Índice de desregulación inmunológica como predictor de evolución hacia síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2. *Med Crítica*. 2020;34(6):320-325. doi:10.35366/98160
20. Liang W, Liang H, Ou L, et al. Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2020;180(8):1081-1089. doi:10.1001/jamainternmed.2020.2033

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Dr. Juan Diego Lecona García

Candidato para obtener el grado de Especialista en Infectología

Tesis: “ESTUDIO FASE II EVALUANDO LA SEGURIDAD DE APLICACIÓN TEMPRANA AMBULATORIA DE PLASMA DE PACIENTES CURADOS DE COVID-19 EN SUJETOS CON INFECCIÓN POR SARS-COV-2”

El Dr. Juan Diego Lecona García es originario de Querétaro y residente de Monterrey, Nuevo León, nacido el 9 de mayo de 1990. Hijo de Salvador Lecona Uribe y María Guadalupe García Alcocer. Cursó primaria, secundaria y bachillerato en el Colegio Cumbres de Querétaro. Es egresado de la Escuela de Medicina Ignacio Santos del Tecnológico de Monterrey. Realizó la especialidad en Medicina Interna en el Hospital ABC de la Ciudad de México en un programa de la Universidad Nacional Autónoma de México. Posteriormente, la subespecialidad en Infectología en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León fungiendo como jefe de residentes del servicio.