

Plasmaféresis, efectos adversos y sus horizontes en Covid-19.

Plasmapheresis, adverse effects and its horizons in Covid-19.

Lorena Mazo-Betancur^{1,a}, Gabriela Mercado-Avenidaño^{1,a}, Lina-María Martínez-Sánchez^{2,a}

1. Estudiante de Medicina.
2. Bacterióloga, Especialista en Hematología, Magister en Educación, Profesora de la Escuela de Ciencias de la Salud.

a. Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana Medellín (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Gabriela Mercado Avenidaño
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-5888-4369>
Facultad de Medicina
Universidad Pontificia Bolivariana Medellín (Colombia).
E-mail: gabriela.mercado@upb.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

Las autoras del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 09 de noviembre de 2021.

ACEPTADO: 16 de enero de 2022.

RESUMEN

La plasmaféresis es un procedimiento terapéutico que consiste en la extracción de sangre con el fin de realizar posteriormente la separación de componentes celulares y plasma a través de diferentes mecanismos o técnicas que se han venido perfeccionando con el paso del tiempo. El objetivo de esta revisión fue describir y detallar algunos de los efectos adversos asociados al uso terapéutico de la plasmaféresis por filtración además del uso en pacientes con COVID-19. Para esto se llevó a cabo una serie de búsquedas en diferentes bases de datos disponibles como Scielo, ScienceDirect y PubMed para reunir las fuentes bibliográficas con fundamento médico-científico sobre el tema en cuestión y, según lo encontrado la plasmaféresis presenta un bajo porcentaje de complicaciones, además de ciertos beneficios para un grupo selecto de pacientes infectados por el Covid-19, sin embargo, aún es necesaria más evidencia frente a la efectividad en este grupo de pacientes.

Palabras clave: Plasmaféresis, infecciones por coronavirus, usos terapéuticos.

ABSTRACT

Plasmapheresis is a therapeutic procedure that consists of the extraction of blood in order to subsequently carry out the separation of cellular components and plasma through different mechanisms or techniques that have been improved over time. The objective of this review was to describe and detail some of the adverse effects associated with the therapeutic use of filtration plasmapheresis in addition to its use in patients with COVID-19. For this, a series of searches were carried out in different databases available such as Scielo, ScienceDirect and PubMed to gather bibliographic sources with a medical-scientific basis on the subject in question and, according to what was found, plasmapheresis presents a low percentage of complications, in addition to certain benefits for a select group of patients infected by Covid-19, however, more evidence is still needed regarding the effectiveness in this group of patients.

Key words: Plasmapheresis, coronavirus infections, therapeutic uses.

Mazo-Betancur L, Mercado-Avenidaño G, Martínez-Sánchez LM. Plasmaféresis, efectos adversos y sus horizontes en Covid-19. Revisión de la literatura. *Salutem Scientia Spiritus* 2022; 8(3):78-83.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

Plasmaféresis por filtración, funcionamiento e indicaciones

Un procedimiento terapéutico extracorpóreo como la plasmaféresis, consiste en la extracción de la sangre de un paciente con la posterior separación de sus componentes celulares y plasma, siendo uno de sus objetivos principales la remoción de elementos puntuales o particulares del plasma sanguíneo que pueden estar causando una alteración orgánica de carácter patológico (tales como anticuerpos, inmunocomplejos, proteínas monoclonales, toxinas, citoquinas, mediadores y otras sustancias desconocidas), resaltando que, aquellas sustancias hidrófilas y lipófilas de alto peso molecular de índole patógena son eliminadas por medio de este proceso.¹⁻³

Cabe mencionar, que la plasmaféresis puede ejecutarse mediante diferentes técnicas, una de ellas es la centrifugación (donde la sangre en su totalidad se centrifuga y la separación de sus cuatro componentes es dada por las densidades de cada uno, finalmente la capa de plasma, por este mecanismo, se recoge y se desecha) o por filtración (en la cual se utiliza un filtro por el que pasa la sangre y separa el componente plasmático de los elementos celulares más grandes).⁴

Las primeras técnicas de aféresis fueron manuales, por lo que se obtenía poco volumen sanguíneo del paciente, el cual posteriormente era sometido a centrifugación con la finalidad de separar el plasma de los elementos celulares, para así, luego, reinfundirlos al paciente tras ser calentados y diluidos en plasma de donantes. El Dr. Edwin J. Cohn, en los años 50, a partir de la técnica de centrifugación creada en Suiza, diseñó la centrifuga de campana e impulsó su uso. La aféresis por filtración es una técnica más reciente y es permitida sólo por la plasmaféresis, es realizada con máquinas, siendo las de hemodiálisis una mejor alternativa respaldada por la disponibilidad y el recurso humano entrenado para su manejo.²

Profundizando un poco más sobre los aspectos técnicos de la plasmaféresis por filtración, es necesario mencionar que esta se basa en un filtro de membrana sintética conformado por poros de diferentes tamaños dispuestos en paralelo, el plasma se drena y las células se devuelven mediante un circuito típico de hemodiálisis; ante la posibilidad de realizar el procedimiento con un equipo de hemodiálisis, se requiere un flujo sanguíneo determinado y una presión transmembrana óptima.⁵ Para efectuar la plasmaféresis, es requerida la colocación de un catéter venoso central, anticoagulación con heparina y la administración de una solución de reposición.⁶

El volumen de circulación bajo, la remoción del plasma en un tiempo reducido, el bajo riesgo de desarrollar trombocitopenia y

el bajo costo, son algunas de las principales ventajas asociadas a la plasmaféresis de este tipo.^{6,7} Pero también es importante mencionar los aspectos desfavorables de este procedimiento, que consisten en la activación del complemento y los leucocitos, adicionando la necesidad de un catéter venoso central para tener tasas adecuadas de flujo sanguíneo; aun así, no deja de ser una técnica segura y eficiente para el tratamiento de diferentes enfermedades.⁵

En cuanto a las indicaciones, la plasmaféresis se ha instaurado como tratamiento de diferentes patologías, en algunos casos, se utiliza como terapia de último recurso cuando la enfermedad ha tomado un curso muy avanzado y no responde a la terapia médica estándar; actualmente y a lo largo del tiempo se ha enriquecido su uso como terapia en alteraciones neurológicas (por ejemplo, en el síndrome de Guillain-Barré y la miastenia gravis); renales y hematológicas (tales como el síndrome de Goodpasture y púrpura trombocitopénica trombótica), reumatológicas, metabólicas e infecciosas, resaltando en esta última la COVID-19.^{2,8,9} Por lo tanto, se estableció una clasificación compuesta de 4 categorías que orientan al clínico para determinar el grado de beneficio del procedimiento sobre la enfermedad a tratar; en la categoría I la plasmaféresis se considera de primera línea, ya sea como tratamiento primario o asociado con otros modos de tratamiento, la categoría II establece que se acepta como tratamiento de segunda línea, sea tratamiento independiente o en conjunción con otras modalidades, la categoría III determina que la función óptima de la aféresis terapéutica no está establecida y por lo tanto debe ser individualizada, finalmente la categoría IV indica que la evidencia demuestra que la aféresis es ineficaz o dañina.¹⁰

Es de resaltar, que la eficacia de la plasmaféresis en variadas ocasiones se basa en hallazgos empíricos y suposiciones dirigidas a la disminución de la morbilidad y mortalidad de la enfermedad, gracias a la génesis de conocimientos sobre las sustancias patógenas involucradas en su desarrollo; ante los riesgos conocidos sobre el procedimiento, la adecuada monitorización y el respectivo entrenamiento permite que estos sean prevenidos, haciendo que la morbimortalidad asociada a la plasmaféresis sea menos probable y así sea considerada como una herramienta útil y segura.^{11,12}

El objetivo de esta revisión es describir y detallar algunos de los efectos adversos asociados al uso terapéutico de la plasmaféresis por filtración y su instauración en el manejo del COVID-19.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda de la literatura en las bases de datos PubMed, Scielo y ScienceDirect, empleando los descriptores: “*Plasmapheresis*”, “*COVID-19*”, “*adverse effects*”; se encontró un total de 177 artículos de los cuales se seleccionaron y analizaron 36 artículos que fueron tenidos en cuenta para la redacción de este artículo.

RESULTADOS

Efectos adversos y alteraciones electrolíticas

La plasmaféresis ha demostrado su eficacia terapéutica contra distintas enfermedades, más en aquellas de origen inmunológico.⁸ Sin embargo, a pesar de ser un procedimiento útil, posee complicaciones como parestesias, reacciones de sensibilidad contra el plasma fresco congelado, hipotensión, alteraciones electrolíticas, hipotermia, sangrado, infecciones e incluso la muerte.^{13,14} En la mayoría de los casos, las complicaciones son leves o moderadas (es decir que si se presentan no requieren intervención y el procedimiento se finaliza exitosamente), mientras que en un escaso 0,8% dichas complicaciones son severas impidiendo la culminación del tratamiento.¹³ A pesar de ser una terapia apta para todo tipo de edades, no es común que se realice en los extremos de la vida por diversos motivos (varían según el grupo etario en el que se encuentre el paciente) que tienden a aumentar las complicaciones, aunque estas se presenten con mayor frecuencia en niños pequeños que en adultos mayores sin diferencias importantes en la severidad, por lo que mientras la terapia se realice con las precauciones necesarias el procedimiento podrá llevarse a cabo con éxito.¹⁵

Un electrolito comúnmente afectado durante la plasmaféresis es el calcio, y esto puede ocurrir principalmente por los fluidos de reemplazo que se utilizan: albúmina al 5% o plasma fresco congelado, el primero por su efecto secuestrador de calcio y el segundo porque contiene citrato que es un anticoagulante con un efecto quelante.¹⁶ Sin embargo, este efecto se puede reducir con una infusión de gluconato de calcio durante el procedimiento.^{13,16} Además, otro efecto adverso que pueden producir estas sustancias son reacciones alérgicas (pudiendo llegar hasta anafilaxia en un 0,1% de los casos) que son menos comunes con la albúmina.¹⁶

Los niveles de potasio también pueden comprometerse, en especial cuando se usa la solución de albúmina al 5% en la que los niveles de potasio son menores a 2 mmol/L, pudiendo generar una disminución de hasta el 25% de dicho electrolito en el período post aféresis y aumentando el riesgo de arritmias, en especial en pacientes con historia personal de las mismas.^{13,17}

Otra complicación, más rara, asociada al uso de citrato es la alcalosis metabólica, que puede ocurrir principalmente en pacientes con falla hepática o falla renal (p. e. enfermedad de Goodpasture) en quienes, debido al metabolismo del citrato y compromiso de la filtración, la excreción del bicarbonato está disminuido, no obstante, esta complicación es menos común en otras patologías y puede ser evitada al usar fluidos de reemplazo que no contengan citrato.^{18,19}

Por otro lado, la aparición de infecciones puede deberse a tres posibilidades: en primer lugar, una depleción de inmunoglobulinas

después del procedimiento por el líquido de reemplazo usado (más común la albúmina), transmisión viral desde el líquido de reemplazo (más común en plasma fresco congelado) y aquellos ocasionados por el acceso vascular.¹⁷ En el primer escenario, es más común que haya una mayor disminución de inmunoglobulinas cuando se realizan plasmaféresis múltiples durante períodos cortos en conjunto con agentes inmunosupresores, es por esto que la incidencia de infecciones en pacientes sometidos a plasmaféresis es tan variable y tan difícil de evaluar, sin embargo, en el estudio de Pohl *et al.* se encontró que no hubo un aumento en las tasas de infecciones o muertes en pacientes con nefritis lúpica, con o sin plasmaféresis y que recibían ciclofosfamida y esteroides.^{17,20}

Al igual que las infecciones, la hipotensión puede tener diversos orígenes y dentro de ellos podemos encontrar: fluidos de reemplazo hipo-oncóticos, episodios vasovagales, arritmias y anafilaxia, sin embargo, se ha visto que hay mayor riesgo de hipotensión en aquellos pacientes con un hematocrito disminuido al inicio de la terapia y que se debería vigilar a aquellos pacientes tratados con plasmaféresis por una microangiopatía trombótica dado a que es más factible que los pacientes con anemia hemolítica microangiopática presenten un hematocrito bajo al inicio del tratamiento.²¹

La lesión pulmonar aguda producida por transfusión (TRALI) es una complicación de la plasmaféresis con una mortalidad hasta del 25% que se presenta con disnea aguda, hipoxemia y edema pulmonar no cardiogénico posterior al procedimiento, posee además una etiopatogenia compleja y está asociado al uso de plasma como fluido de reemplazo.²² Determinar predictores de TRALI no es fácil y se necesitarán más estudios para esclarecerlos.²³

Por último, las complicaciones hematológicas como coagulopatías y trombocitopenia suelen ser transitorias, mientras que la trombosis (causada por la depleción de antitrombina III) es una complicación rara, pero existen diversos reportes de casos.¹³

Plasmaféresis en COVID-19

En los pacientes con COVID-19 uno de los métodos para disminuir la carga viral es la plasmaféresis con o sin intercambio de plasma.²⁴ Esta plasmaféresis se realiza por método de centrifugación o filtración; en la centrifugación no hay límite en el tamaño de la molécula que se elimina, mientras que, en la filtración, el tamaño de las moléculas se limita al tamaño de los poros del filtro.^{25,26}

A lo largo de la pandemia por COVID-19, más del 13,8% de los casos han sido graves y más del 6,1% críticos.²⁷ La gravedad de la enfermedad se debe, entre otras cosas, al desarrollo de hiper-citocinemia, también conocida como “tormenta de citoquinas”.²⁷ La hiper-citocinemia es una respuesta del sistema inmunológico con liberación de cantidades excesivas de citoquinas en sangre.²⁷⁻²⁹

En pacientes con infección grave y crítica por COVID-19, se ha comprobado que la gravedad de la enfermedad está directamente relacionada con la tormenta de citocinas.^{27,30}

Para conseguir éxito con la plasmaféresis, esta debe realizarse en etapas tempranas de inflamación, cuando hay una concentración muy alta de citocinas inflamatorias.²⁶ La frecuencia de la plasmaféresis es muy importante en el control de la enfermedad; aunque este método terapéutico puede asociarse con complicaciones, estudios realizados en pacientes con COVID-19, fue bien tolerado; sin embargo, la poca disponibilidad de dispositivos limita su uso (Tabla 1).²⁶

El procedimiento de plasmaféresis del donante es útil para mejorar la reología sanguínea y corregir la hipercoagulación, esto se logra mediante el uso de anticoagulantes a base de citrato y la eliminación de componentes sanguíneos de alto peso molecular que aumentan la viscosidad de la sangre.^{27,31} La mayoría de los pacientes con COVID-19 tienen una condición de hipercoagulación caracterizada por el aumento del tiempo de protrombina, niveles de dímero D y fibrinógeno.^{27,32}

Los métodos de plasmaféresis usados en pacientes con forma grave de COVID-19, tienen como objetivo:^{27,33}

- Eliminar moléculas circulantes patógenas y citocinas inflamatorias.
- Eliminar productos metabólicos como creatinina, nitrógeno ureico.
- Mantener la estabilidad hemodinámica en el organismo.
- Corregir los trastornos reológicos sanguíneos.
- Corregir los trastornos del equilibrio electrolítico y ácido-alcalino para mantener la estabilidad del entorno interno.

El intercambio terapéutico de plasma (TPE) puede corregir la hiperviscosidad asociada al COVID-19, y se sugiere un beneficio potencial en los resultados del paciente cuando se utiliza antes de la aparición de la falla orgánica multisistémica, aunque fue descrito en una serie de casos, hace falta establecer protocolos y determinar los beneficios reales de esta intervención en el manejo de COVID-19.^{34,35}

La razón principal para realizar TPE en pacientes con COVID-19 con lesión pulmonar grave, es que el intercambio de plasma podría reducir la carga viral del SARS-CoV-2 por medio de la plasmaféresis de doble filtración, pero existen posibles limitaciones como que la lesión pulmonar y la tormenta de citocinas no dependen únicamente de la carga viral. Otra limitación potencial es la eliminación de los anticuerpos contra el SARS-CoV-2 en el suero del paciente, que puede ser subsanada con anticuerpos de plasma convaleciente.³⁶

Tabla 1. Indicaciones para plasmaféresis en pacientes con COVID-19²⁷

Signos de infección grave por coronavirus	Frecuencia respiratoria ≥ 30 / min y/o saturación de oxígeno en sangre $\geq 93\%$ y/o índice de $PO_2 / FiO_2 \geq 200$ mm Hg
Progresión del daño pulmonar	Tasa de $\geq 10\%$ por día, identificado mediante uno de los métodos de diagnóstico por imagen.
Aumento progresivo de los niveles de marcadores inflamatorios	IL-2, IL-7, IL-10, GCSF, IP-10, MCP-1, TNF- α , etc.

CONCLUSIONES

La plasmaféresis es un procedimiento extracorpóreo que a lo largo del tiempo ha demostrado su utilidad y seguridad en diferentes patologías. Gracias a su bajo porcentaje de complicaciones prueba ser una terapia que le brinda a los pacientes un tratamiento efectivo sin someterlos a altos riesgos y, por ende, para a aquellos pacientes en categoría I deberá ser siempre la primera línea.

Debido a la situación actual de pandemia, el uso de la plasmaféresis en pacientes con Covid-19 ha ayudado en varios aspectos de la enfermedad, como la disminución de la carga viral y la hipercoagulabilidad, sin embargo, aún no clasifica como categoría I y por tanto faltarán más estudios que evidencien la efectividad en este grupo de pacientes.

REFERENCIAS

1. Neri M, Villa G, Cerda J, Ronco C. Nomenclatura: principios básicos. En: Ronco Rinaldo C, Bellomo R, Kellum J, Ricci Z. Cuidados intensivos en nefrología. 3. ed. Filadelfia: Elsevier; 2020. p. 1068-76.
2. Restrepo C, Márquez E, Sanz M. Plasmaféresis terapéutica, tipos, técnica e indicaciones en medicina interna. Acta Med Colomb. 2009; 34(10):23.
3. Salazar C, Daga D, Cota F, Fernández C, Fernández J, García J. Utilidad de la plasmaféresis en cuidados intensivos. Med Intensiva. 2010;34(1):74-8.
4. Nguyen T, Kiss J, Carcillo J. El papel de la plasmaféresis en la enfermedad crítica. En: Ronco Rinaldo C, Bellomo R, Kellum J, Ricci Z. Cuidados intensivos en nefrología. 3. ed. Filadelfia: Elsevier; 2020. p. 973-7.
5. Sabath E, Denker B. Plasmaféresis. En: Yu A, Chertow G, Luyckx V, Marsden P, Skorecki K, Taal M. Brenner and Rector's The Kidney. 11 ed. 2020. p. 2131-47.
6. Evia J. Plasmaféresis y recambio plasmático. Rev Latinoam Patol

- Clin Med Lab. 2014; 61 (3): 163-74.
7. Curbelo L, Pila R. Plasmaféresis por método de filtración de membrana para el Síndrome de Guillain-Barre. *AMC*. 2012;16(4):431-42.
 8. Córdoba J, Larrarte C, Rondón M. Plasmaféresis terapéutica. *Acta Med Colomb*. 2014;39(1):29-34.
 9. Tan H, Hart G. Plasma filtration. *Ann Acad Med Singap*. 2005; 34(10): 615-24.
 10. Rivero C, Reales L, Castell C, Ruiz G. Plasmaféresis en el paciente críticamente enfermo. *Acta Colomb de Cuid Intensivo*. 2015;15(1):27-34. DOI: 10.1016/j.acci.2014.11.002
 11. Nakanishi T, Suzuki N, Kuragano T, Nagasawa Y, Hasuike Y. Current topics in therapeutic plasmapheresis. *Clin Exp Nephrol*. 2014;18(1):41-9. DOI: 10.1007/s10157-013-0838-0.
 12. Benítez C, Andresen M, Fariás G, Castillo C, Henríquez M, Pereira J. Uso de plasmaféresis en unidades de pacientes críticos. *Rev. med. Chile*. 2005; 133 (12), 1441-8. DOI: 10.4067/S0034-98872005001200005.
 13. Ruiz D, Fonseca F, González F, Úbeda A, Navas A, Jannone R. Plasmapheresis and other extracorporeal filtration techniques in critical patients. *Medicina intensiva*. 2017; 41(3), 174–87. DOI: 10.1016/j.medin.2016.10.005
 14. Fernández J, Varela M, Pinzón C, Frequency of hemorrhagic complications in plasmapheresis without extracorporeal circuit anticoagulation, in children. *Transfusion and Apheresis Science*. 2016; 55(1):136-40. DOI: 10.1016/j.transci.2016.05.002
 15. Brunetta B, Bašić-Jukić N, Kes P. Therapeutic Plasma Exchange-Does Age Matter? A Single-Center Study. *Artif Organs*. 2016; 40(8):786-92. DOI: 10.1111/aor.12674
 16. Kankirawatana, S, Huang, S, Marques, M. Continuous infusion of calcium gluconate in 5% albumin is safe and prevents most hypocalcemic reactions during therapeutic plasma exchange. *Journal of Clinical Apheresis*. 2007; 22(5), 265–69. DOI:10.1002/jca.20142
 17. Kaplan A. Complications of Apheresis. *Seminars in Dialysis*. 2012; 25(2), 152–58. DOI:10.1111/j.1525-139x.2011.01026.x
 18. Marques M, Huang S. Patients with thrombotic thrombocytopenic purpura commonly develop metabolic alkalosis during therapeutic plasma exchange. *Journal of Clinical Apheresis*. 2001; 16(3), 120–24. DOI:10.1002/jca.1022
 19. Mokrzycki M, Balogun R. Therapeutic apheresis: A review of complications and recommendations for Prevention and management. *Journal of Clinical Apheresis*. 2011; 26(5), 243–48. DOI:10.1002/jca.20303
 20. Pohl MA, Lan SP, Berl T. Plasmapheresis does not increase the risk for infection in immunosuppressed patients with severe lupus nephritis. *Ann Intern Med*. 1991; 114 (11):924–29. DOI: 10.7326/0003-4819-114-11-924
 21. Lemaire A, Parquet N, Galicier L, Boutboul D, Bertinchamp R, Malphettes M, *et al*. Plasma exchange in the intensive care unit: Technical aspects and complications. *J Clin Apher*. 2017; 32(6):405-12. DOI: 10.1002/jca.21529
 22. Kumar R, Sedky M, Varghese S, Sharawy O. Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI): A Single Institution Experience of 15 Years. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2016; 32(3):320-7. DOI: 10.1007/s12288-015-0604-4
 23. Lahmer T, Messer M, Schnappauf C, Rasch S, Fekecs L, Beitz A, *et al*. Impact of Therapeutic Plasma Exchange on Hemodynamic Parameters in Medical Intensive Care Unit Patients: An Observational Study. *Artif Organs*. 2017; 41(2):204-09. DOI: 10.1111/aor.12734
 24. Balaghali S, Dabbaghi R, Eshghi P, Mousavi SA, Heshmati F, Mohammadi S. Potential of therapeutic plasmapheresis in treatment of COVID-19 patients: Immunopathogenesis and coagulopathy. *Transfus Apher Sci*. 2020;59(6):102993. DOI: 10.1016/j.transci.2020.102993.
 25. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, Balogun RA, Connelly-Smith L, *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 seventh special issue. *J Clin Apher* 2016;31(3):149–62
 26. Balaghali S, Dabbaghi R, Eshghi P, Mousavi SA, Heshmati F, Mohammadi S. Potential of therapeutic plasmapheresis in treatment of COVID-19 patients: Immunopathogenesis and coagulopathy. *Transfus Apher Sci*. 2020; 59(6):102993. DOI: 10.1016/j.transci.2020.102993.
 27. Gilmutdinova IR, Yakovlev MY, Eremin PS, Fesun AD. Prospects of plasmapheresis for patients with severe COVID-19. *Eur J Transl Myol*. 2020; 30(3):9165. DOI: 10.4081/ejtm.2020.9165
 28. Chen C, Zhang XR, Ju ZY, He WF. Advances in the research of mechanism and related immunotherapy on the cytokine storm induced by coronavirus disease 2019. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. 2020; 36(6):471-75. Chinese. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200224-00088.
 29. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, *et al*. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci*. 2020; 63(3):364-74. DOI: 10.1007/s11427-020-1643-8.
 30. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020; 395(10229):1033-34. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
 31. Seghatchian J, Lanza F. Convalescent plasma, an apheresis research project targeting and motivating the fully recovered COVID 19 patients: A rousing message of clinical benefit to both donors and recipients alike. *Transfus Apher Sci*. 2020;59(3):102794. DOI: 10.1016/j.transci.2020.102794.
 32. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844-47. DOI: 10.1111/jth.14768.
 33. Yang XH, Sun RH, Zhao MY, Chen EZ, Liu J, Wang HL, *et al*. Expert recommendations on blood purification treatment protocol for patients with severe COVID-19. *Chronic Dis Transl Med*.

2020;6(2):106-14. DOI: 10.1016/j.cdtm.2020.04.002

34. Truong AD, Auld SC, Barker NA, Friend S, Wynn AT, Cobb J, *et al.* Therapeutic plasma exchange for COVID-19-associated hyperviscosity. *Transfusion.* 2021;61(4):1029-34. DOI: 10.1111/trf.16218.
35. Khamis F, Al-Zakwani I, Al Hashmi S, Al Dowaiqi S, Al Bahrani M, Pandak N, *et al.* Therapeutic plasma exchange in adults with severe COVID-19 infection. *Int J Infect Dis.* 2020; 99:214-18. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.06.064.
36. Daoud AM, Soliman KM, Ali HK. Potential limitations of plasmapheresis in treatment of COVID-19 patients: How to overcome them? *Ther Apher Dial.* 2021; 25(3):350. DOI: 10.1111/1744-9987.13568.