

Puntos a considerar en la preparación y transfusión de plasma convaleciente COVID-19 en países con ingresos bajos y medianos

W. Martin Smid¹ (chair), Thierry Burnouf², Jay Epstein³, Hany Kamel⁴, Cees Smit Sibinga⁵, Daniel Somuah⁶, Susan L. Stramer⁷, and Silvano Wendel⁸

¹ Sanquin Consulting Services, Academic Institute IDTM, Groningen, the Netherlands; ² College of Biomedical Engineering, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan; ³ US Food and Drug Administration, Silver Spring, MD, USA; ⁴ Vitalant, Scottsdale, Arizona, USA; ⁵ Zuidhorn, The Netherlands; ⁶ Anglogold Ashanti Health Foundation Hospital, Obuasi, Ghana ; ⁷ American Red Cross, Washington, MD, USA; ⁸ Blood Bank, Hospital Sirio Libanês, São Paulo, Brasil

Organizing Committee of the ISBT Working Party on Global Blood Safety*

Abril 2020

Preámbulo:

- Aunque los primeros informes han sido prometedores (1,2), la seguridad y la eficacia del plasma convaleciente como tratamiento para la COVID-19 no están demostradas en este momento. Sin embargo, a falta de una terapia efectiva conocida, el beneficio teórico y la viabilidad de la producción local de plasma convaleciente han generado prioridad global para su uso en investigación.
- Permitir la disponibilidad de plasma convaleciente COVID-19 seguro y de calidad en países de bajos y medianos ingresos (PBMI) requiere atención específica debido a las limitaciones de recursos que pueden afectar la selección de donantes, la caracterización del producto y el uso clínico, además de garantizar el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación en los bancos de sangre (3). PBMI también pueden

carecer de un sistema sanguíneo organizado y regulado a nivel nacional con la capacidad de gestionar una iniciativa nacional para proporcionar plasma convaleciente COVID-19.

- El Grupo de Trabajo sobre Seguridad Global de la Sangre de la Sociedad Internacional de Transfusión de Sangre ha publicado "Puntos a considerar en la preparación y transfusión de plasma convaleciente COVID-19" que se recomiendan como las mejores prácticas actuales a seguir siempre que sea posible, incluso en PBMI (4).
- El documento de posición de la Red de Reguladores de Sangre (RRS) de la OMS sobre el uso de plasma convaleciente, suero o concentrados de inmunoglobulina como elemento en respuesta a un virus emergente también puede servir como guía sobre aspectos generales relacionados con la recolección de sangre y plasma convalecientes (5).
- La infraestructura tecnológica y de mano de obra en muchos PBMI está limitada para la recolección de sangre, pruebas de donación y donación, separación de sangre completa en componentes y almacenamiento de productos. Las estrategias para proporcionar plasma convaleciente de COVID-19 deben basarse en los procedimientos de donación y análisis disponibles a nivel local y deben evitar empeorar la escasez de sangre que puede resultar de interrupciones durante la pandemia.
- La recolección y el uso clínico del plasma convaleciente COVID-19 debe realizarse bajo la responsabilidad de los Servicios Nacionales de Sangre y la supervisión de los Ministerios de Salud para asegurar el uso legal y ético de una terapia de investigación.

- Siempre que sea posible, el plasma convaleciente de COVID-19 debe proporcionarse en el contexto de un ensayo clínico organizado aleatorizado / controlado o un estudio observacional basado en protocolo. Cuando esto no sea posible, se deben hacer esfuerzos para obtener y archivar muestras de sangre de donantes y receptores para futuros estudios científicos y para documentar los resultados de los pacientes.
- La protección del donante y el receptor sigue siendo una prioridad clave. Se deben seguir las mejores prácticas posibles en el país para la donación de sangre o plasma para realizar la recogida de sangre o plasma convalecientes, y para proteger tanto al donante como al receptor, de conformidad con los requisitos reglamentarios aplicables. El plasma convaleciente COVID-19 debe obtenerse solo de donaciones voluntarias no remuneradas.
- Como el uso de aféresis para la recolección de plasma es poco común en muchos PBMI, la recolección de sangre completa convaleciente a menudo será la única opción posible. Se deben tomar medidas para evitar la pérdida innecesaria de hematíes y comprometer el nivel de hemoglobina en el donante que dona sangre total, así como se optimiza el volumen de plasma recuperado generado a través de la separación de componentes.
- La transfusión de sangre completa convaleciente podría considerarse sólo si el uso de sangre total está clínicamente indicado.

Puntos clave:

A. La elegibilidad de los pacientes convalecientes de COVID-19 para donar sangre completa o plasma debe basarse en:

a. Confirmación de infección previa con SARS-CoV-2 por registros clínicos que documentan un diagnóstico médico de COVID-19 por signos y síntomas de la enfermedad y, cuando sea posible, una prueba de ácido nucleico (NAT) positiva para SARS-CoV-2.

b. Un intervalo de al menos 28 días después de la recuperación completa, excepto lo dispuesto en B.a.3.

c. Criterios de selección estándar para la donación de sangre de acuerdo con los requisitos y estándares locales (edad, peso, frecuencia de recolección, signos vitales, criterios de exclusión)

d. Determinación de grupo ABO y RhD para garantizar la compatibilidad del grupo sanguíneo con un posible receptor

e. Medición directa o estimación validada de la cifra de hemoglobina

f. Ausencia de reactividad de las muestras de sangre para infecciones transmitidas por transfusión, incluyendo VIH, VHB, VHC, sífilis e infecciones de transmisión local, como la malaria y la enfermedad de Chagas, utilizando sistemas de diagnóstico in vitro con licencia local para el análisis de componentes sanguíneos

g. La extracción de sangre debe hacerse de donantes masculinos o de donantes femeninas que nunca han estado embarazadas, incluidos abortos, o teniendo en cuenta las prácticas locales actuales en la transfusión de plasma. Esta medida reduce la posibilidad de presencia en el plasma de los anticuerpos

contra HLA o antígenos de granulocitos que causan la lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (TRALI). La prueba de estos anticuerpos en donantes femeninos y en donantes masculinos con antecedentes de transfusión es deseable como precaución adicional cuando sea posible.

B. Pruebas y análisis previos a la donación en los donantes de plasma convaleciente COVID-19

a. La recuperación de la infección por COVID-19 debe confirmarse mediante:

1. Examen físico del donante para establecer una buena salud, incluida la ausencia de fiebre y síntomas respiratorios
2. La fecha aproximada de la infección por COVID-19, el historial de síntomas, los tratamientos recibidos y la fecha de resolución de todos los síntomas documentados y trazables
3. Cuando se necesite recoger sangre o plasma antes de los 28 días después de la recuperación completa de la enfermedad, la donación no debe realizarse antes de los 14 días después de la recuperación completa y se debe obtener una confirmación adicional de la resolución de la infección mediante la demostración de prueba de ácido nucleico reactivo (NAT) para el SARS-CoV-2 realizada en una muestra de frotis nasofaríngeo.
4. Siempre que sea factible, el plasma del donante debe analizarse para determinar los títulos neutralizantes de los anticuerpos anti-SARS-CoV-2. Los datos actuales sugieren que las donaciones con un título

mínimo por dilución de punto final de 1:80 o preferiblemente 1:160 deben seleccionarse. Sin embargo, se necesitan más estudios para definir el título mínimo recomendado. En ausencia de una prueba de anticuerpos neutralizantes, y cuando sea posible, las donaciones también se pueden seleccionar en función de la alta reactividad en un ensayo serológico para anticuerpos anti-SARS-CoV-2.

C. Criterios para la recogida de sangre o plasma convaleciente COVID-19

- a. Realizada en bancos de sangre certificados de los Servicios Nacionales de Sangre
- b. Uso sólo de dispositivos y equipos de recolección de sangre o plasma legalmente aprobados
- c. Supervisión del proceso de recolección por personal capacitado de los Servicios Nacionales de Sangre
- d. Volumen de sangre total a recolectar: 200-450 ml (más el anticoagulante / conservante) según el procedimiento y los límites reglamentarios; en el caso de aféresis plasmática: 600 ml (más el anticoagulante)
- e. La sangre debe separarse en el componente de plasma utilizando procedimientos operativos estándar.
- f. Las unidades de sangre o plasma destinadas a ser utilizadas como productos convalecientes deben estar claramente etiquetadas.

g. La primera donación de sangre o plasma puede ser seguida por donaciones adicionales con una frecuencia que cumpla con las regulaciones locales y que tenga en cuenta el estado de salud del donante, incluido un nivel normal de proteínas plasmáticas si el plasma se recolecta más de una vez en 28 días.

D. Tratamiento posterior a la donación de sangre o plasma:

a. Siempre que sea posible, la inactivación de plasma por patógenos utilizando una tecnología autorizada en el establecimiento de sangre, es deseable para controlar los riesgos residuales de enfermedades infecciosas transmitidas por transfusión y disminuir la preocupación sobre posibles superinfecciones con SARS-CoV-2.

b. La sangre completa debe almacenarse entre 2 ° C y 6 ° C durante un tiempo dependiendo del anticoagulante y conservante utilizado.

c. El plasma líquido puede almacenarse entre 1 ° C y 6 ° C hasta 40 días.

d. El plasma congelado a -18 ° C o más frío dentro de las 24 horas posteriores a la extracción de sangre se puede almacenar hasta 12 meses.

e. El plasma convaleciente recolectado de donantes que no cumplen con los criterios de idoneidad posteriores a COVID-19 para la donación de sangre de rutina debe almacenarse por separado de otros productos sanguíneos en el inventario.

f. El plasma convaleciente debe llevar un etiquetado especial como producto en investigación para el tratamiento de COVID-19.

g. Las muestras de sangre / suero / plasma del donante obtenidas en el momento de la donación deben guardarse congeladas a -20°C o más frías para la prueba retrospectiva de los títulos totales y neutralizantes de los anticuerpos anti-SARS-CoV-2 y otras investigaciones científicas.

E. Recomendaciones para la transfusión de plasma:

a. Siga los procedimientos y recomendaciones hospitalarios estándar para la descongelación y transfusión de plasma.

b. Es crucial asegurar la compatibilidad ABO del plasma entre el donante y el receptor y evitar la sensibilización RhD en los casos en que se transfunde sangre completa.

c. La transfusión de plasma de al menos dos donantes puede ser terapéuticamente beneficiosa para lograr una protección inmune más efectiva contra el suministro de diversos anticuerpos.

d. En ausencia de informes publicados revisados por pares de transfusión de plasma convaleciente de COVID-19, los pacientes podrían recibir una dosis inicial de 200 ml, seguida de una o dos dosis adicionales de 200 ml de acuerdo con la gravedad de la enfermedad y la tolerancia de las infusiones.

e. Se deben tomar muestras de sangre / suero / plasma del receptor antes y después de la transfusión para futuras investigaciones científicas potenciales.

* Este documento fue preparado por miembros del Comité Organizador del Grupo de Trabajo sobre Seguridad Global de la Sangre de la Sociedad Internacional de Transfusión de Sangre. Refleja las opiniones de los autores y no debe interpretarse como una representación de las opiniones o políticas de sus organizaciones matrices.

Bibliografía:

1. C. Shen, Z. Wang, F. Zhao, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients with COVID-19 Convalescent Plasma. *JAMA/Preliminary Communication*. doi:10.1001/jama.2020.4783
2. Roback JD, Guarner J. Convalescent Plasma to Treat COVID-19: Possibilities and Challenges. *JAMA* 2020.
3. Guidelines on good manufacturing practices for blood establishments, TRS 961 (2011), Annex 4
https://www.who.int/bloodproducts/publications/GMP_Bloodestablishments.pdf?ua=1
4. Working Party of Global Blood Safety, International Society of Blood Transfusion. Points to consider in the preparation and transfusion of COVID-19 convalescent plasma.
https://isbtweb.org/fileadmin/user_upload/Points_to_consider_in_the_preparation_of_COVID_convalescent_plasma_-_200331_ISBT_WP_GBS_Final.pdf

5. WHO Blood Regulators Network (BRN). Position Paper on use of Convalescent Plasma, Serum or Immune Globulin Concentrates as an Element in Response to an Emerging Virus, September 2017.

https://www.who.int/bloodproducts/brn/2017_BRN_PositionPaper_ConvalescentPlasma.pdf?ua=1