

Consideraciones regulatorias sobre la autorización del uso de plasma de convalecientes (PC) para atender la emergencia de COVID-19

OPS



**Organización
Panamericana
de la Salud**



**Organización
Mundial de la Salud**
OFICINA REGIONAL PARA LAS **Américas**

Contenido

Resumen	3
Antecedentes	3
Objetivo	4
Justificación para considerar el uso de plasma convaleciente	4
Consideraciones generales	
a. Respecto al uso clínico de plasma convaleciente	5
b. Respecto a los establecimientos de sangre destinados a la obtención, procesamiento y distribución del plasma de convalecientes	6
c. Respecto a los donantes, la colecta, procesamiento, etiquetado de plasma convaleciente.	6
d. Respecto a los criterios para la inclusión de los pacientes a tratar	7
e. Respecto a la monitorización de resultados orientados a la determinación de la seguridad y eficacia del producto y la comunicación rápida de las mejores prácticas	7
Glosario	9
Referencias	10

Resumen

La inmunización pasiva se ha utilizado para la prevención y el tratamiento de algunas enfermedades infecciosas humanas desde el siglo pasado. El plasma inmune obtenido de personas curadas o recuperadas fue el tratamiento de elección en casos de fiebre hemorrágica argentina. Además, fue utilizado en los brotes de ébola en África, y los brotes de SARS y MERS donde se pusieron en práctica protocolos de tratamiento similares, considerando que en el momento no existían otras alternativas terapéuticas.

A la fecha, la experiencia con el uso de plasma de convalecientes para tratamiento de la COVID-19 es limitada pero los resultados preliminares indican una potencial utilidad. Diversos estudios clínicos controlados se encuentran en marcha, lo que permitirá recolectar mayor evidencia científica de calidad para confirmar la eficacia y seguridad de esta intervención. En este escenario, las recomendaciones prevén su uso bajo condiciones experimentales en el marco de la regulación de cada país. Por otro lado, se plantea el reto de la recolección, procesamiento y distribución de plasma de pacientes convalecientes en amplia escala para responder a las eventuales necesidades clínicas. Al respecto se han publicado diferentes orientaciones para la colecta y uso de plasma de pacientes convalecientes en enfermedades infecciosas, como en el brote de ébola e incluso para la actual situación de la COVID-19.

Antecedentes

El 11 de marzo de 2020, con más de 118,000 casos en 114 países y 4,291 personas fallecidas, la OMS definió que la COVID-19 podía caracterizarse como una pandemia (1). A la fecha de preparación de este documento, 4 de abril de 2020, no hay un tratamiento etiológico aprobado para la COVID-19, y tampoco hay una vacuna. El tratamiento actual es la atención de apoyo y seguimiento para la enfermedad leve y la oxigenoterapia y la ventilación mecánica para la fase más agresiva, entre otros (2).

Las terapias séricas en el pasado se han utilizado con éxito para tratar muchas enfermedades infecciosas bacterianas y virales incluso antes de conocerse su efecto terapéutico (3). Es el tratamiento de elección en las infecciones por el virus Junín, y en los brotes recientes de enfermedades como el Ébola y el SARS, el plasma convaleciente ha sido parte de la respuesta terapéutica para controlar este tipo de eventos (4-6).

Se han utilizado diferentes tipos de productos sanguíneos (bajo el término general productos sanguíneos convalecientes) para obtener inmunidad pasiva adquirida artificialmente: sangre total convaleciente (STC), plasma convaleciente (PC) o suero convaleciente (SC); inmunoglobulina humana (Ig) combinada para administración intravenosa o intramuscular; Ig humana de alto título; y anticuerpos policlonales o monoclonales (7).

El plasma de convalecientes (PC) se ha contemplado como una de las terapias experimentales para tratamiento de la COVID-19 (8) y ya se han registrado o están curso algunos ensayos clínicos (9-11). Desde la perspectiva ética, se considera una obligación moral desarrollar investigaciones sobre la COVID-19 tan rápido como sea posible a fin de producir la evidencia necesaria para dar respuesta a la pandemia (12,13). Algunos

países con base en la experiencia de brotes y emergencias anteriores, y cumpliendo las orientaciones éticas pertinentes han justificado en situaciones extraordinarias el uso de PC como una intervención no probada en contextos de “uso controlado en situaciones de emergencia de intervenciones experimentales y no registradas” (*Monitored Emergency Use of Unregistered and Investigational Interventions*, MEURI por sus siglas en inglés) (14,15).

El uso experimental de PC no constituye al momento un tratamiento convencional (16) en la COVID-19 y su utilidad tiene limitadas evidencias (17,18). Este uso experimental implica que se deben seguir protocolos aprobados para ensayos controlados que garanticen el cumplimiento de las condiciones técnicas, así como los principios éticos (12-15). Así mismo, resulta necesario llevar a cabo una evaluación detallada de los riesgos y beneficios asegurándose que los servicios pertinentes tengan capacidad suficiente para extraer, procesar, almacenar y administrar de forma segura y con aseguramiento de calidad el plasma convaleciente (16).

Objetivo

El objetivo de este documento es ofrecer recomendaciones y referencias sobre obtención y uso experimental de plasma proveniente de donantes “convalecientes” de la COVID-19, tomando en consideración aspectos relevantes como la seguridad del donante, la seguridad del paciente y del personal sanitario involucrado en el proceso, además de obtener un producto sanguíneo de calidad y seguro. Así mismo, facilitar la producción de evidencia científica calificada para el uso de este producto en situaciones de epidemia. Otros productos como concentrados de inmunoglobulina a pequeña escala, o inmunoglobulinas purificadas, no son abordados en este documento.

Justificación para considerar el uso de plasma convaleciente

La transfusión de PC ha recibido una atención renovada dada la aparición de la COVID-19 (SARS-CoV-2) (8,13,15,16), pese a que la evidencia acumulada hasta la fecha no posee la robustez y la calidad necesaria para respaldar este tratamiento como efectivo, ya sea como tratamiento único o en combinación con otros tratamientos. La evidencia disponible proviene principalmente de diseños de investigación no aleatorios y con alto riesgo de sesgo (3). Por ello, los estudios a desarrollar deben evaluar la seguridad y la eficacia del PC en el contexto de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) robustos, bien diseñados, aprobados por comités de ética y específicos para el tratamiento de la enfermedad COVID-19 (9-11,15).

En las condiciones de la actual pandemia de COVID-19 con considerable mortalidad y la falta de una opción de tratamiento comprobada o de una vacuna preventiva, es una prioridad de salud pública global considerar opciones potencialmente útiles. El adecuado diseño experimental puede favorecer el avance en la confirmación de evidencias respecto de la utilidad de estas opciones. En el presente caso, el conocimiento previo sobre la inmunización pasiva respaldado por la experiencia previa y reciente (3-6,17-21) puede abrir la posibilidad de que el uso de plasma de pacientes con la COVID-19, obtenidos de personas convalecientes pueda ser efectivo en el tratamiento o prevención de la infección por SARS-CoV-2.

Dicha investigación debe considerar asimismo las comorbilidades y las múltiples variables de tratamientos e intervenciones asociadas al paciente hospitalizado con la COVID-19, como son el uso de corticosteroides, los antibióticos para infecciones asociadas, medicamentos experimentales como los antivirales, los biológicos, la IGIV y otros en estudio (7). Además, las iniciativas de investigación deben considerar y proveer los procedimientos adecuados para evitar en el receptor el riesgo de infecciones transmitidas por transfusiones (ITT), como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC), así como el riesgo de estas infecciones para el personal de los servicios de sangre (16). De igual manera, permitirán aprovechar y evaluar la infraestructura y la capacidad de los servicios de sangre para recolectar y manejar los inventarios de PC para atender las necesidades. Los resultados de esta investigación podrán informar los procesos y la infraestructura necesaria para hacer esta intervención viable en los servicios de salud, para que los mismos hagan parte de las opciones de preparación para el manejo de un evento epidémico como el actual (22).

Consideraciones generales

a) Respecto al uso clínico de plasma convaleciente

Un enfoque experimental basado en un protocolo de investigación o en un protocolo para uso monitorizado en situaciones de emergencia (previa revisión y aprobación de un comité de ética) en lugar de un enfoque de práctica médica incierta para el uso empírico de plasma convaleciente en el tratamiento de la COVID-19 (2,8,12,13), generará mayores ventajas para la seguridad del paciente y para facilitar la recopilación de información científica útil.

Este enfoque estará fundamentado en las siguientes consideraciones:

- La seguridad y la eficacia del plasma convaleciente no están actualmente probadas en el contexto de esta pandemia. La recolección y el uso clínico de este producto deben, por tanto, seguir los principios éticos (incluyendo el consentimiento informado de donantes y pacientes); la correspondiente aprobación institucional del protocolo de investigación previsto, así como las condiciones de procesamiento y análisis del plasma. También es importante el compromiso de recopilar e informar los resultados alcanzados independientemente de que sean positivos o negativos respecto de la eficacia y seguridad de la intervención (12-14,16).
- Un mecanismo o programa organizado y el control de la autoridad reguladora permitirán establecer un uso seguro del PC y determinar el grado de eficacia de esta terapia (16).
- Se deberán aplicar todos los criterios de selección de donantes que permitan asegurar la prevención de las enfermedades transmitidas por transfusión, la seguridad del donante y la calidad del producto referidas en las guías internacionales (16).
- Deberán seleccionarse instituciones con capacidad para realizar la recolección de plasma convaleciente, sin afectar las operaciones permanentes de recolección, procesamiento y distribución para asegurar que la obtención de PC no afecta la disponibilidad de sangre para los diferentes eventos que requieren transfusión.
- Desarrollen un protocolo que considere estas recomendaciones y aquellas que sean pertinentes a la luz de la evidencia científica actual. Protocolos específicos pueden encontrarse en:

Ministerio de Sanidad. Comité Científico para la Seguridad Transfusional. España. Recomendaciones para la obtención de plasma de donantes convalecientes de COVID-19, 2020. Disponible en https://www.msccbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/COVID-19_RecPlasma_donantes.pdf

Mayo Clinic. Expanded Access to Convalescent Plasma for the Treatment of Patients with COVID-19. Disponible en <https://www.uscovidplasma.org/>

National COVID-19 Convalescent Plasma Project. Disponible en <https://ccpp19.org/>

b) Respecto a los servicios de sangre destinados a la recolección, procesamiento y distribución del plasma de convalecientes

- Los establecimientos seleccionados deben encontrarse autorizados por la autoridad reguladora nacional competente y deben contar con personal capacitado que opere bajo procedimientos operativos estándar, normas nacionales para buenas prácticas de manufactura y de laboratorio que cumplan con los estándares internacionalmente reconocidos para garantizar la seguridad de los donantes y receptores (23).
- Deberán ser instituciones que se dedican habitualmente a la recolección y procesamiento de sangre y plasma de acuerdo con las pautas de calidad nacionales o internacionales (23).
- Deberán identificarse las instituciones designadas para la recolección y el procesamiento de este producto.
- Se deberán aplicar todos los criterios de selección de donantes que permitan asegurar la prevención de las ITT en el receptor, la seguridad del donante y la calidad del producto referidas en las guías internacionales.
- En ese sentido, el PC será analizado y deberá tener resultados negativos para todos los marcadores que detecten las ITT establecidas en la norma nacional.

c) Respecto a los donantes, la recolección, procesamiento y etiquetado de plasma convaleciente.

- Los donantes cumplirán todos los criterios de elegibilidad establecidos en las normas nacionales, además de comprobarse que sean pacientes que han sufrido COVID-19 (confirmado por laboratorio o por la presencia de anticuerpos anti SARS-CoV-2).
- Las donaciones deben obtenerse de pacientes con infección confirmada por COVID-19 que hayan estado sin síntomas durante 14 días antes de donar sangre y que tengan resultados negativos para COVID-19, tras 2 muestras de hisopado nasofaríngeo con al menos 48 horas de diferencia (prueba molecular), o en una prueba de diagnóstico molecular en sangre, o de pacientes que hayan cumplido 1 mes después de la recuperación total de una infección confirmada por el virus de COVID-19 (15,24-26).
- Puede ser conveniente seleccionar donantes hombres o mujeres que nunca estuvieron embarazadas o garantizar la realización de pruebas para detectar la presencia de anticuerpos anti-HLA y anti-granulocitos presentes en el plasma de mujeres que han estado en embarazo, a fin de minimizar el riesgo de una lesión pulmonar aguda producida por transfusión (TRALI) (16).
- El plasma será analizado y deberá tener resultados negativos para todos los agentes infecciosos susceptibles de ser transmitidos por transfusión, como virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus de hepatitis B o C (VHB, VHC), sífilis u otras enfermedades establecidos en la norma nacional.

- Se recomienda el uso de plasma tratado para reducción de patógenos (U.V, solvente detergente u otro aprobado para uso en plasma), o plasma mantenido en cuarentena (27).
- De ser posible se hará la cuantificación de anticuerpos anti SARS-CoV-2 en el plasma obtenido. Si no se pueden obtener los títulos de anticuerpos neutralizantes por adelantado, se debe almacenar una muestra del plasma convaleciente donado para su determinación posterior.
- Se garantizará la trazabilidad del producto en toda la cadena transfusional desde el donante hasta el receptor.
- El etiquetado además de los requisitos definidos en las normas locales deberá indicar su uso experimental, y las consideraciones especiales si fueron aplicadas, como pruebas moleculares de reacción en cadena de la polimerasa o de detección de ácidos nucleicos (PCR o NAT) con resultados Negativos para SARS-CoV-2, o si el plasma ha sido tratado para la reducción de patógenos o inactivado o en cuarentena y la fecha de vencimiento (15,16,28).
- El intervalo de donaciones será establecido para proteger la salud del donante y acorde con el método de extracción utilizado (sangre total o aféresis). Los demás componentes obtenidos en el procedimiento de extracción de sangre total no serán utilizados para uso transfusional.
- Las condiciones de almacenamiento, transporte y manejo serán similares a las establecidos para el manejo de productos de plasma manteniendo la clara identificación y separación del plasma convaleciente para uso experimental (5,29)
- La vigencia del plasma convaleciente será establecida considerando el protocolo de uso experimental y considerando la temperatura de almacenamiento (-18°C o mayor, duración 1 año). Plasma descongelado (2 a 6°C , 24 horas de duración) (29).
- La liberación del plasma convaleciente para uso experimental deberá ser ABO compatible con el posible receptor.

d) Respecto a los criterios para la inclusión de los pacientes a tratar

Es necesario definir el tipo de paciente a tratar y, además, establecer prioridades para el uso clínico del plasma convaleciente (pacientes recién ingresados o con pocos días de inicio de síntomas versus pacientes con enfermedad avanzada, e incluso eventualmente personal sanitario). Diversas investigaciones han encontrado que la terapia inmunológica pasiva generalmente es más efectiva cuando se administra tempranamente en el curso de la enfermedad (8,19,30), y se pueden requerir menos dosis que las necesarias para el tratamiento de la enfermedad establecida; los estudios empíricos sobre plasma convaleciente sugieren que su utilización en los primeros días de los síntomas o recientemente hospitalizados pueden tener mejor respuesta (16,19,27).

e) Respecto a la monitorización de resultados orientados a la determinación de la seguridad y eficacia del producto y la comunicación rápida de las mejores prácticas

La monitorización y el informe de los resultados del paciente deben incluir indicadores de seguridad y eficacia (16), algunos de estos indicadores de resultado pueden ser: mortalidad, tiempo de estancia hospitalaria, carga viral o tiempo para negativizar una prueba molecular SARS-CoV-2, (18) y la aparición de eventos adversos como TRALI, reacciones de frío, fiebre, reacción alérgica o sobre carga circulatoria y posibles exacerbaciones de los síntomas en algunos pacientes gravemente enfermos (30-32).

Recomendaciones adicionales y algunas variantes a lo propuesto pueden encontrarse en los documentos adjuntos y en particular en: *Position Paper on Use of Convalescent Plasma, Serum or Immune Globulin Concentrates as an Element in Response to an Emerging Virus** (WHO, BRN, 2017) (16).

Glosario

Aféresis

Proceso por el cual se obtienen de forma selectiva uno o más componentes sanguíneos a partir de un donante, mediante extracción de sangre entera, separación de sus componentes por centrifugación o filtración, y devolución de los componentes no precisados al donante.

Buenas prácticas de fabricación (BPF)

Conjunto de elementos de la práctica establecida que hacen que los servicios o productos cumplan sistemáticamente las especificaciones adecuadas y las normas definidas.

Cuarentena

Aislamiento físico o por otros medios de los materiales de partida, materiales de envasado, productos intermedios, a granel o acabados, en espera de una decisión sobre su aprobación de uso o rechazo.

Patógeno reducido (PR)

Término aplicado a un componente sanguíneo que se ha preparado después del uso de PRT.

Plasmaféresis

Proceso por el cual el plasma se obtiene selectivamente de un donante, mediante la separación del plasma de la sangre completa por centrifugación o filtración, y retornando los demás componentes al donante.

Plasma Fresco Congelado en cuarentena

El plasma de cuarentena se puede liberar una vez que el donante se ha vuelto a analizar, al menos para HBsAg, anti-VIH y anti-VHC, con resultados negativos, después de un período de tiempo definido que está diseñado para excluir el riesgo asociado con el período de la ventana.

Productos sanguíneos convalecientes:

Productos sanguíneos utilizados para lograr inmunidad pasiva adquirida artificialmente, como: sangre total convaleciente (STC), plasma convaleciente (PC) o suero convaleciente (SC); inmunoglobulina humana (Ig) combinada para administración intravenosa o intramuscular; Ig humana de alto título; y anticuerpos policlonales o monoclonales

Técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (NAT)

Método analítico para detectar la presencia de una región específica de un genoma microbiano dado, que usa técnicas de amplificación como la reacción en cadena de la polimerasa o PCR.

Tecnologías de reducción de patógenos (PRT)

Procedimientos que impiden irreversiblemente la proliferación de patógenos, ya sea por eliminación o inactivación con métodos físicos y / o químicos.

Referencias

1. World Health Organization. *Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 51*. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10
2. Organización Panamericana de la Salud. 2020. COVID-19: Guía para el cuidado crítico de pacientes adultos graves con coronavirus (covid-19) en las Américas. <https://www.paho.org/es/documentos/guia-para-cuidado-critico-pacientes-adultos-graves-con-coronavirus-covid-19-americas>
3. Marano G, Vaglio S, Pupella S, Facco G, Catalano L, Liembruno GM, Grazzini G. *Convalescent plasma: new evidence for an old therapeutic tool? Blood Transfus.* 2016 Mar;14(2):152-7. doi: 10.2450/2015.0131-15. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4781783/pdf/blt-16-152.pdf>
4. Enria DA, Briggiler AM, Sánchez Z. *Treatment of Argentine hemorrhagic fever Antiviral Research.* Volume 78, Issue 1, April 2008, Pages 132-139. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354207004330?via%3Dihub>
5. World Health Organization. *Use of convalescent whole blood or plasma collected from patients recovered from Ebola Virus Disease for Transfusion, as an empirical treatment during outbreaks – interim guidance for national health authorities and blood transfusion services.* World Health Organization. (2014). Available at https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/135591/WHO_HIS_SDS_2014.8_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
6. Cheng Y, Wong R, Soo YO, Wong WS, Lee CK, Ng MH, Chan P, Wong KC, Leung CB, Cheng G. *Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2005 Jan;24(1):44-6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7088355/>
7. Organización Panamericana de la Salud. 2020. COVID-19: Convalescent Plasma (CP) Rapid review. En proceso de publicación.
8. Casadevall A, Pirofski LA. *The convalescent sera option for containing COVID-19.* J Clin Invest; 2020. 130(4):1545-548. Disponible en: <https://www.ici.org/articles/view/138003>
9. Anaya Cabrera JC. *Convalescent Plasma for Patients With COVID-19: A Pilot Study (CP-COVID-19).* UNIVERSIDAD DEL ROSARIO; 2020. *ClinicalTrials.gov Identifier:* NCT04332380. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04332380?recrs=b&cond=COVID-19&draw=11&rank=99> Accessed April 7 2020.
10. Cardona Huerta S. *Safety in Convalescent Plasma Transfusion to COVID-19.* Hospital San Jose Tec de Monterrey, Mexico; 2020. *ClinicalTrials.gov Identifier:* NCT04333355. Disponible en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04333355?cond=COVID-19&draw=12&rank=43> Accessed April 7 2020
11. John Hopkins University. *Efficacy and Safety Human Coronavirus Immune Plasma (HCIP) vs. Control (SARS-CoV-2 Non-immune Plasma) Among Adults Exposed to COVID-19 (CSSC-001).* JHU; 2020. *ClinicalTrials.gov Identifier:* NCT04323800. Disponible en:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04323800?id=NCT04323800+OR+NCT04332380+OR+NCT04319172&draw=2&rank=2&load=cart> Accessed April 7 2020.

12. World Health Organization. *Ethics of using convalescent whole blood and convalescent plasma during the Ebola epidemic*. Geneva: WHO; 2015. (WHO/HIS/KER/GHE/15.1) http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/161912/1/WHO_HIS_KER_GHE_15.1_eng.pdf?ua=1&ua=1 Accessed on April 8 2020.
13. Organización Panamericana de la Salud. 2020. COVID-19. Orientación ética sobre cuestiones planteadas por la pandemia del nuevo coronavirus (COVID-19). Washington, D.C.: OPS; 2020. Disponible en <https://www.paho.org/es/documentos/orientacion-etica-sobre-cuestiones-planteadas-por-pandemia-nuevo-coronavirus-covid-19>)
14. World Health Organization. *Guidance For Managing Ethical Issues In Infectious Disease Outbreaks*. Disponible en <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250580/9789241549837-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
15. United States. Food and Drug Administration. *Revised Information for Investigational COVID-19 Convalescent Plasma*. USA: FDA; 2020. Disponible en <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/revised-information-investigational-covid-19-convalescent-plasma> Accessed on April 8 2020.
16. World Health Organization. *Blood Regulators Network Position Paper on Use of Convalescent Plasma, Serum or Immune Globulin Concentrates as an Element in Response to an Emerging Virus*. WHO; 2017 Available from: https://www.who.int/bloodproducts/brn/2017_BRN_PositionPaper_ConvalescentPlasma.pdf?ua=1
17. Shen et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. JAMA. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763983> Accessed on 9 April 2020.
18. Duan K et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. Proceedings of the National Academy of Sciences Apr 2020, 202004168. First published 6 April 2020. Available from: <https://www.pnas.org/content/early/2020/04/02/2004168117> Accessed on 9 April 2020.
19. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw FM, Lim WS, Makki S, Rooney KD, Nguyen-Van-Tam JS, Beck CR; Convalescent Plasma Study Group. 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. J Infect Dis. 2015 Jan 1;211(1):80-90. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4264590/>
20. Soo YO, Cheng Y, Wong R, Hui DS, Lee CK, Tsang KK, Ng MH, Chan P, Cheng G, Sung JJ. Retrospective comparison of convalescent plasma with continuing high-dose methylprednisolone treatment in SARS patients. Clin Microbiol Infect. 2004 Jul;10(7):676-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7129386/pdf/main.pdf>
21. Hung IF, To KK, Lee CK, Lee KL, Chan K, Yan WW, Liu R, Watt CL, Chan WM, Lai KY, Koo CK, Buckley T, Chow FL, Wong KK, Chan HS, Ching CK, Tang BS, Lau CC, Li IW, Liu SH, Chan KH, Lin CK, Yuen KY. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. Clin Infect Dis. 2011 Feb 15;52(4):447-56. <https://academic.oup.com/cid/article/52/4/447/378553>
22. Bloch EM, Shoham S, Casadevall A et al. *Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19*. J Clin Invest: 2020. <https://doi.org/10.1172/JCI138745>. Accessed on 11 April 2020.

23. World Health Organization. *Guidelines on good manufacturing practices for blood establishments*. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Forty- fifth Report*. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO Technical Report Series; No. 961, Annex 4). http://www.who.int/bloodproducts/publications/GMP_Bloodestablishments.pdf. (Accessed 10 April 2020)
24. World Health Organization. *Maintaining a safe and adequate blood supply during the pandemic outbreak of coronavirus disease (COVID-19): interim guidance*. WHO; 2020. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331523>
25. Chang L, Zhao L, Gong H, Wang Lunan, Wang L. *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 RNA detected in blood donations*. *Emerg Infect Dis.*; 2020 Jul. Disponible en <https://doi.org/10.3201/eid2607.200839> Accessed on 17 April 2020.
26. So-Yong Kwon, Eun-Jin Kim, Yu Soek Jung, Jin Sung Jang, Nam-Sun Cho. *Post-donation COVID-19 identification in blood donors*. First published:02 April 2020. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/vox.12925>
27. *Council of Europe. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components Recommendation No. R (95) 15 19th Edition*. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe (EDQM). Council of Europe, 2017. Disponible en: http://www.ipst.pt/files/IPST/INFORMACAO_DOCUMENTACAO/EDQM_Blood_transfusion_guide_19ed_2017_public_PUBSD-89.pdf
28. Advancing Transfusion and Cellular Therapies Worldwide (AABB). *COVID-19 Convalescent Plasma Collection: Donor Eligibility, Processing, Labeling, and Distribution*. USA; 2020. (Accessed on April 4 2020). Disponible en <http://www.aabb.org/advocacy/regulatorygovernment/Documents/COVID-19-Convalescent-Plasma-Collection.pdf> Accessed on 10 April 2020.
29. Organización Panamericana de la Salud. *Estándares de trabajo para servicios de sangre (tercera edición)*. Washington, D.C.: OPS; 2012. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/3266>
30. Long Chen, Jing Xiong, Lei Bao, Yuan Shi. *Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19*. *Lancet Infect Dis* 2020. Published Online 27 February 2020. [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30141-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30141-9/fulltext)
31. Luke TC, Kilbane EM, Jackson JL, Hoffman SL. *Meta-analysis: convalescent blood products for Spanish influenza pneumonia: a future H5N1 treatment?* *Ann Intern Med* 2006; 145: 599–609. <https://annals.org/aim/fullarticle/729754/meta-analysis-convalescent-blood-products-spanish-influenza-pneumonia-future-h5n1>
32. Roback JD, Guarner J. *Convalescent Plasma to treat COVID-19. Possibilities and Challenges*. *JAMA*. 2020 Mar 27. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763982>

HSS/MT/COVID-19/20-0005

© Organización Panamericana de la Salud, 2020. Algunos derechos reservados.
 Esta obra está disponible en virtud de la licencia CC BY-NC-SA 3.0 IGO

